



IQWiG-Berichte – Nr. 1432

**Konzept für eine  
anwendungsbegleitende  
Datenerhebung –  
Valoctocogen Roxaparvovec**

**Rapid Report**

Auftrag: A22-20  
Version: 1.0  
Stand: 29.09.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvec

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

03.02.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-20

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Ulrike Mikulić
- Annika Orland
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Valoctocogen Roxaparvovec, Hämophilie A, Nutzenbewertung, Konzept

### **Keywords**

Valoctocogene Roxaparvovec, Hemophilia A, Benefit Assessment, Concept

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite       |
|---|-------------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>v</b>    |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>vi</b>   |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>vii</b>  |
| <b>Kurzfassung</b> .....  | <b>viii</b> |
| <b>1 Hintergrund</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>2 Fragestellung des Berichts</b> .....   | <b>2</b>    |
| <b>3 Projektverlauf</b> .....   | <b>3</b>    |
| <b>4 Methoden</b> .....   | <b>4</b>    |
| <b>5 Ergebnisse</b> .....   | <b>6</b>    |
| <b>5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparovec</b> .....  | <b>6</b>    |
| <b>5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung</b> .....   | <b>6</b>    |
| <b>5.3 Verfügbare Datenquellen</b> .....  | <b>8</b>    |
| 5.3.1 Informationsbeschaffung.....  | 9           |
| 5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparovec ...   | 9           |
| 5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen .....  | 9           |
| 5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen .....   | 9           |
| 5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen .....   | 10          |
| 5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen .....   | 12          |
| <b>5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung</b> .....   | <b>12</b>   |
| 5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern .....  | 13          |
| 5.4.2 Charakterisierung der Register .....  | 13          |
| 5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ..... | 15          |
| 5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register .....  | 15          |
| 5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register.....  | 15          |
| <b>5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V</b> .....   | <b>20</b>   |
| 5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....   | 20          |
| 5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....   | 20          |
| 5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....   | 20          |
| 5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....   | 21          |
| 5.5.3 Auswertung der Daten .....  | 28          |

|                 |  |           |
|-----------------|--|-----------|
| <b>6</b>        | <b>Diskussion</b> .....  | <b>33</b> |
| <b>7</b>        | <b>Fazit</b> .....   | <b>35</b> |
| <b>8</b>        | <b>Literatur</b> .....   | <b>37</b> |
| <b>Anhang A</b> | <b>Dokumentation der Informationsbeschaffung</b> .....   | <b>43</b> |
| <b>Anhang B</b> | <b>Suchstrategien</b> .....  | <b>44</b> |
| <b>B.1</b>      | <b>Bibliografische Datenbanken</b> .....   | <b>44</b> |
| <b>B.2</b>      | <b>Studienregister</b> .....   | <b>45</b> |
| <b>Anhang C</b> | <b>Rückmeldung zum Deutschen Hämophileregister (DHR)</b> .....   | <b>46</b> |
| <b>Anhang D</b> | <b>Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien<br/>durch das identifizierte Register</b> .....   | <b>64</b> |
| <b>Anhang E</b> | <b>Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern<br/>unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der<br/>Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie</b> ..... | <b>66</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....   | xv           |
| Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....   | 8            |
| Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Valoctocogen Roxaparvec .....   | 9            |
| Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern.....  | 13           |
| Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....   | 35           |
| Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern .....  | 43           |
| Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter<br>Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der<br>Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie ..... | 66           |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung.....                             | 25           |
| Abbildung 2: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 25 % ..... | 26           |
| Abbildung 3: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 35 % ..... | 27           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AAV5             | Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5  |
| AbD              | anwendungsbegleitende Datenerhebung   |
| DHG              | Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. |
| DHR              | Deutsches Hämophileregister   |
| EAHC             | Executive Agency for Health and Consumers                                     |
| EMA              | European Medicines Agency   |
| EPAR             | European public Assessment Report   |
| EUHASS           | European Haemophilia Safety Surveillance system                               |
| EU CTR           | EU Clinical Trials Register   |
| FDA              | Food and Drug Administration  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GSAV             | Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung                      |
| GTH              | Gesellschaft für Thrombose und Hämostasenforschung e. V.                      |
| IGH              | Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V.                                      |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen              |
| PEI              | Paul-Ehrlich-Institut   |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| PICO             | Patienten, Intervention, Comparator, Outcome                                  |
| RR               | relatives Risiko  |
| SAP              | Statistical Analysis Plan   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| TFG              | Transfusionsgesetz  |
| UE               | unerwünschtes Ereignis  |
| vg               | Vektorgenomen   |
| WBDR             | World Bleeding Disorders Registry   |
| WFH              | World Federation of Hemophilia  |
| WFH GTR          | World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry                          |



## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.02.2022 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 Valoctocogen Roxaparovec beauftragt.

### ***Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung***

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsener mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

### ***Methoden***

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparovec
- 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*

In den Unterlagen der EMA wurden 5 Datenerhebungen beauftragt: Vorlage der abschließenden Ergebnisse aus den interventionellen Studien 270-301 (GENEr8-1) und 270-303 (GENEr8-3) sowie die Planung einer registerbasierten retrospektiven Kohortenstudie (270-801), einer Studie zur Nachbeobachtung der Patienten, die am klinischen Studienprogramm zu Valoctocogen Roxaparovec teilgenommen haben (270-401) und einer Studie zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit von Valoctocogen Roxaparovec in einer breiteren Patientenpopulation (270-601). Zu den geplanten Studien 270-801, 270-401 sowie 270-601 lagen zum Zeitpunkt der Konzepterstellung noch keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebungen vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Studien nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sein werden.

Die Studien GENEr8-1 und GENEr8-3 sind jeweils 1-armige Phase-III-Studien. In die Studie GENEr8-1 wurden insgesamt 134 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper und ohne AAV5-Antikörper eingeschlossen. Für insgesamt 112 Patienten wurden zunächst Daten aus der prospektiven, nicht interventionellen Beobachtungsstudie 270-902 über 6 Monate erhoben und mit den Ergebnissen der interventionellen Studie GENEr8-1 verglichen. Für den Übergang in die Studie GENEr8-1 eigneten sich Patienten, die über mindestens  $\geq 6$  Monate mit einer Faktor-VIII-Prophylaxetherapie behandelt wurden. In der Studie GENEr8-1 erhielten die Patienten anschließend eine 1-malige Infusion von  $6 \times 10^{13}$  Vektorgenomen pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht Valoctocogen Roxaparovec. 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 Beobachtungsstudie 270-902 und der interventionellen Studie GENEr8-1 nicht sinnvoll interpretierbar. Die Studie GENEr8-1 ist daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

In die 1-armige Studie GENE8-3 wurden 20 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 eingeschlossen und erhielten eine Dosis Valoctocogen Roxaparvec nach vorheriger prophylaktischer Kortikosteroid-Gabe.

Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich auch aus der Studie GENE8-3 keine relevanten Daten für die Fragestellung der Abd ableiten.

Neben den von der EMA aufgeführten Datenerhebungen wurde durch die Recherche in Studienregistern die Dosisfindungsstudie 270-201 identifiziert. Insgesamt 7 der 15 eingeschlossenen Patienten erhielten die Dosis von  $6 \times 10^{13}$  Vektorgenomen pro Kilogramm Körpergewicht entsprechend der Zulassung. Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich jedoch auch aus der Studie 270-201 keine relevanten Daten für die Fragestellung der Abd ableiten.

Insgesamt können die bestehenden Evidenzlücken nicht durch die identifizierten laufenden und geplanten Datenerhebungen behoben werden.

#### *Indikationsregister*

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die Patienten in der Indikation schwere Hämophilie A 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 Roxaparvec. 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 zu einem Videomeeting eingeladen und anschließend 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 Hämostasieforschung 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 (Einzelerfassung). 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 Einzelerfassung 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 Datenquelle für eine AbD zu Valoctocogen Roxaparvec, 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.

#### *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 auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage.

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 Valoctocogen Roxaparvec eignen. Unter der Annahme, dass das DHR nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, kann die AbD durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür 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. Es gibt erste Hinweise, dass die Faktor-Aktivität nach der Applikation von Valoctocogen Roxaparvec mit

der Zeit abnehmen kann. Es wird daher empfohlen die Patienten im Rahmen der AbD mindestens 3 Jahre zu beobachten.

In der vorliegenden Fragestellung stellt die Reduktion der Blutungsereignisse bzw. 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 jedoch mit hohen Unsicherheiten behaftet ist, kann derzeit keine konkretisierte Abschätzung des Umfangs der AbD für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden deshalb verschiedene Szenarien für die Schätzungen des Umfangs der AbD für den Endpunkt Blutungsfreiheit dargestellt.

Aus der Übersichtsarbeit von Miesbach 2019 ergibt sich anhand der dargestellten Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate, dass über mehrere Studien im Anwendungsbereich der Prophylaxe der schweren Hämophilie A mit halbwertszeitverlängerten Faktorkonzentraten 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 35 % angenommen.

Aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf den 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-VIII-Präparaten auf die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec wechselt, werden neben einer 1:1-Verteilung zwischen Valoctocogen Roxaparvovec und der Vergleichstherapie auch Szenarien zu Verteilungsverhältnissen zwischen Valoctocogen Roxaparvovec und der Vergleichstherapie von 1:2, 1:4 und 1:5 dargestellt.

Bei einer 1:1-Verteilung und einem angenommenen Anteil 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, ergibt sich bei einem RR von 2,5 (und dem daraus folgenden Anteil von 62,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten. Bei einem entsprechenden Anteil von 35 % unter der Vergleichstherapie und einem RR von 2,5 (daraus folgend einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 554 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 % bzw. 35 % jeweils für entsprechende Anteile unter Valoctocogen Roxaparvovec von 80 % (entsprechend RR = 3,2 bzw. RR = 3,6) und 90 % (entsprechend RR = 2,3 und RR = 2,6) betrachtet. In den betrachteten

Szenarien sind die benötigten Stichprobengrößen über die verschiedenen Verteilungsverhältnisse hinweg in einer ähnlichen Größenordnung.

Die AbD erscheint somit auf Basis der dargestellten Schätzungen mit Stichprobengrößen von circa 1000 Patienten nur durch eine annähernde Vollerhebung (Überführung aller dokumentierten Patienten in eine Einzelmeldung) im DHR machbar zu sein. Eine Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Patienten in Einzelmeldung erscheint jedoch nicht realistisch umsetzbar. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße sollte die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register geprüft werden. 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.

#### *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 Valoctocogen Roxaparvovec 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.

Valoctocogen Roxaparvovec soll die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-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-VIII-Prophylaxe behandelt werden und denen, die auf eine Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec wechseln, gewährleistet.

**Fazit**

Das Konzept zur AbD für Valoctocogen Roxaparvec hat folgende Komponenten:

*PICO*

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|  |  |
|--|--|
| P(opulation)   | erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)  |
| I(ntervention)   | Valoctocogen Roxaparvec <sup>a</sup>   |
| C(omparator)   | Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate <sup>a</sup>  |
| O(outcome)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtmortalität</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Blutungen</li> <li>- lebensbedrohliche Blutungen</li> <li>- Gelenkblutungen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern</li> <li>- thromboembolische Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Ergänzende Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</li> <li>▫ Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</li> </ul> </li> </ul> |
| a. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein. |  |

*Art und Methodik der Datenerhebung*

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Valoctocogen Roxaparvec 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 Valoctocogen Roxaparovec sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

#### *Dauer und Umfang der Datenerhebung*

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
  - Derzeit kann von circa 1000 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 den Endpunkt Blutungen, operationalisiert als Anteil Patienten mit Blutungsfreiheit, sind daher verschiedene Szenarien beschrieben.
    - 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 Valoctocogen Roxaparovec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Valoctocogen Roxaparovec unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten.
    - Bei einem entsprechenden Anteil von 35 % unter der Vergleichstherapie werden bei einem RR von 2,5 (entspricht einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparovec) aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 554 Patienten benötigt.

#### *Auswertung der Datenerhebung*

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter 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 Valoctocogen Roxaparvovec**

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 zu einer indikationsbezogenen Datenerhebung 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 03.02.2022 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) 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.

Zu Valoctocogen Roxaparvovec liegt noch kein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) vor.

## 2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvec zur Behandlung der schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare AAV5-Antikörper.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 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 Valoctocogen Roxaparvec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsener mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

### **3 Projektverlauf**

Der G-BA hat am 03.02.2022 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 Valoctocogen Roxaparvovec beauftragt.

Die Erarbeitung des Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen und in einem Rapid Report dokumentiert. 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 Valoctocogen Roxaparvec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

### Informationsbeschaffung

#### *Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvec*

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvec gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration) sowie der Europäischen Kommission
- Fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR) und ICTRP Search Portal.

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvec gesucht:

- Fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU CTR und ICTRP 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 (optional bei seltenen Erkrankungen)
  - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
  - International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) (optional bei seltenen Erkrankungen)
- 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 Registerbetreibern 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 Valoctocogen Roxaparvec

Valoctocogen Roxaparvec wurde am 24.08.2022 bedingt zur Behandlung der schweren Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 zugelassen [5].

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA vor der Erteilung der Zulassung wurden für Valoctocogen Roxaparvec ausschließlich 1-armige Studien identifiziert [6]. Vergleichende Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Faktor-VIII-Substitution mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten, liegen demnach nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist nach Einschätzung des G-BA zu erwarten, dass derzeit der Zusatznutzen von Valoctocogen Roxaparvec im Vergleich zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten nicht quantifiziert werden kann. Insbesondere Daten zur Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Valoctocogen Roxaparvec sind zum Zeitpunkt der Markteinführung von Valoctocogen Roxaparvec nicht zu erwarten. Für die Untersuchung der Langzeiteffekte sind vergleichende Daten zwischen Valoctocogen Roxaparvec und einer Faktor-VIII-Substitution mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-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 Valoctocogen Roxaparvec gegenüber rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten für die Patientenpopulation Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5.

Bei der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine hereditäre Blutgerinnungsstörung. Durch einen x-chromosomal vererbten Defekt im für den Faktor-VIII-codierenden Gen kann kein bzw. nur wenig des funktionsfähigen Gerinnungsfaktors VIII gebildet werden. Durch die x-chromosomale Vererbung sind fast ausschließlich männliche Patienten von der Hämophilie A betroffen [7]. Die Einteilung des Schweregrads richtet sich nach der gemessenen Faktor-VIII-Restaktivität. Patienten mit einer schweren Hämophilie A weisen eine Faktor-VIII-Restaktivität von  $\leq 1\%$  auf und haben ein größeres Risiko für Spontanblutungen, insbesondere in Gelenke und Muskeln [7]. 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 [8]. 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 schweren Hämophilie A ist es somit, Blutungsereignisse, insbesondere in die Gelenke, zu verhindern. Zur Beurteilung des Gelenkstatus können z. B. validierte Gelenkscores eingesetzt werden [9].

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

Eine mögliche Komplikation unter der Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Präparaten ist die Bildung neutralisierender Antikörper gegen den exogen zugeführten Faktor (sogenannte Hemmkörperbildung). Diese tritt vor allem während der ersten Faktorgaben auf und betrifft circa 30 % der Hämophiliepatienten. Die Hemmkörper können mit sogenannten Bypassing-Präparaten (z. B. aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat) umgangen oder durch eine Immuntoleranztherapie mit hoch dosierten Faktor-Konzentraten eliminiert werden [10].

Valoctocogen Roxaparovec soll die regelmäßige Prophylaxetherapie mit Faktor-VIII-Präparaten durch eine 1-malige Infusion ersetzen. Derzeit ist nicht bekannt, wie lange die Wirksamkeit nach der Einmalanwendung anhält. Eine Re-Therapie ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht möglich, da sich nach der Anwendung Antikörper gegen den Gen-Vektor AAV5 ausbilden können [11]. Bei mit der Zeit nachlassender Wirksamkeit kann es erforderlich sein, die Patienten zunehmend mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten zu substituieren bis hin zur (ggf. erneuten) prophylaktischen Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten. Ist eine solche Substitution nicht erforderlich, weil Blutungsereignisse nicht mehr auftreten, kann dies als Anzeichen für eine anhaltende Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparovec angesehen 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 PICO.



Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|   |  |
|---|--|
| P(opulation)  | erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)  |
| I(ntervention)  | Valoctocogen Roxaparvec <sup>a</sup>   |
| C(omparator)  | Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate <sup>a</sup>  |
| O(outcome)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtmortalität</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Blutungen</li> <li>- lebensbedrohliche Blutungen</li> <li>- Gelenkblutungen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern</li> <li>- thromboembolische Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Ergänzende Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</li> <li>▫ Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> |  |

### 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 Valoctocogen Roxaparvec

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA, der FDA sowie der Europäischen Kommission recherchiert (Recherche am 31.08.2022).

Die Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte am 24.08.2022 [5]. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung am 31.08.2022 wurde der European public Assessment Report (EPAR) für Valoctocogen Roxaparvec noch nicht auf der Webseite der EMA veröffentlicht. Die Angaben zu den laufenden und geplanten Datenerhebungen beziehen sich daher auf die Zulassungsdokumente der Europäischen Kommission [5,12]. Zudem erfolgte eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 18.07.2022, Suchstrategien in Anhang B.2).

Valoctocogen Roxaparvec ist in den USA derzeit nicht zugelassen, weshalb keine Informationen auf der Webseite der FDA vorlagen.

#### 5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen

Zur Identifizierung von abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte zum einen eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 18.07.2022, Suchstrategien in Anhang B.2) und auf der Webseite des G-BA (letzte Suche am 30.08.2022).

#### 5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 6 Datenerhebungen im zugelassenen Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvec identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Valoctocogen Roxaparvec

| Studie   | Verfügbare Dokumente                     |  |                     |
|--|--|--|---------------------|
|  | Zulassungs-<br>unterlagen der<br>EMA/FDA | Registereintrag /<br>Ergebnisbericht aus<br>Studienregistern | G-BA-<br>Unterlagen |
| <b>Laufende und geplante Datenerhebungen</b>   |  |  |                     |
| Studie 270-401 (geplant)   | ja [12]                                  | nein   | nein                |
| retrospektive Kohortenstudie 270-801 (geplant)   | ja [12]                                  | nein   | nein                |
| Studie 270-601 (geplant)   | ja [12]                                  | nein   | nein                |
| abschließende Ergebnisse der Studie 270-301  | ja [12]                                  | ja [13,14]   | nein                |
| abschließende Ergebnisse der Studie 270-303  | ja [12]                                  | ja [15]  | nein                |
| Studie 270-201   | nein                                     | ja [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 Valoctocogen Roxaparvec aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden**

Die Unterlagen der Europäischen Kommission beschreiben folgende Datenerhebungen zu Patienten mit schwerer Hämophilie A bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5:

- Durchführung der Studie 270-401 zur Nachbeobachtung der Patienten, die an den klinischen Studien zu Valoctocogen Roxaparvec teilgenommen haben
- retrospektive Kohortenstudie (270-801) mit Registerdaten zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Valoctocogen Roxaparvec
- Durchführung der Studie 270-601 zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit sowie des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Valoctocogen Roxaparvec bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A in einer breiteren Population
- Vorlage der abschließenden Ergebnisse der 1-armigen Phase-III-Studie 270-301 (GENEr8-1), einschließlich der Ergebnisse der 5-jährigen Nachbeobachtungszeit
- Vorlage der abschließenden Ergebnisse der 1-armigen Phase-III-Studie 270-303 (GENEr8-3) bei Patienten mit prophylaktischer Kortikosteroid-Gabe zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Valoctocogen Roxaparvec nach prophylaktischer Kortikosteroid-Gabe sowie zur Identifizierung prognostischer Faktoren für fehlendes oder geringes Ansprechen

#### ***Studie 270-401 zur Nachbeobachtung der Patienten, die an den klinischen Studien zu Valoctocogen Roxaparvec teilgenommen haben***

Der pU soll Patienten, die an dem klinischen Studienprogramm zu Valoctocogen Roxaparvec teilgenommen haben, durch die Studie 270-401 nachbeobachten. Die Frist zur Einreichung der Daten ist der 31.07.2038.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebung vor. Allerdings scheint die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet zu sein.

#### ***Retrospektive Kohortenstudie (270-801) mit Registerdaten zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Valoctocogen Roxaparvec***

Durch eine retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Registerdaten soll der pU anhand eines Prüfplans Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5, die mit Valoctocogen Roxaparvec behandelt wurden, erheben und zum 30.06.2044 einreichen.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebung vor. Durch die retrospektive Kohortenstudie scheinen jedoch nur Daten zu Valoctocogen Roxaparvec erhoben zu werden, wodurch sich diese Datenerhebung nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eignet.

***Studie 270-601 zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit sowie dem Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A in einer breiteren Population***

Um Daten zur Langzeitwirksamkeit in einer breiteren Population zu untersuchen, soll der pU zum 30.09.2042 die Daten aus der Studie 270-601 vorlegen.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen noch keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebung sowie zur Beschreibung der zu untersuchenden Patientenspopulation vor. Allerdings scheint die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet zu sein.

***Phase-III-Studie 270-301 (GENEr8-1)***

Die 1-armige Studie GENEr8-1 ist eine multizentrische Phase 3 Studie, in die 134 männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A, ohne Hemmkörper und ohne Antikörper gegen AAV5 eingeschlossen wurden [13,14]. Die Mehrheit der Patienten (n = 112) ging aus einer vorangegangenen prospektiven Beobachtungsstudie (Studie 270-902 [17]) in die interventionelle Studie GENEr8-1 über. Für den Übergang in die Studie GENEr8-1 eigneten sich Patienten, die über mindestens  $\geq 6$  Monate mit einer Faktor-VIII-Prophylaxetherapie behandelt wurden. In der Studie GENEr8-1 erhielten die Patienten anschließend eine 1-malige Infusion von  $6 \times 10^{13}$  Vektorgenomen pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht Valoctocogen Roxaparvec. Die Auswertung zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte nach 52 Wochen [18].

Die abschließenden Ergebnisse sowie die Daten aus der 5-jährigen Nachbeobachtungsphase sollen zum 30.06.2025 vorgelegt werden.

Zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Valoctocogen Roxaparvec gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten wurde ein Vorher-nachher-Vergleich durchgeführt. Für insgesamt 112 Patienten der 134 eingeschlossenen Patienten wurden zunächst Daten aus der prospektiven, nicht interventionellen Beobachtungsstudie 270-902 über 6 Monate erhoben und mit den Ergebnissen der interventionellen Studie GENEr8-1 verglichen. Der Vorher-nachher-Vergleich ist jedoch in der vorliegenden Datenlage aufgrund ungleicher Studienbedingungen in der nicht interventionellen Beobachtungsstudie 270-902 und der interventionellen Studie GENEr8-1 nicht sinnvoll interpretierbar [19]. Die Studie GENEr8-1 ist daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

### ***Vorlage der abschließenden Ergebnisse der 1-armigen Phase-III-Studie 270-303 (GENEr8-3)***

In die 1-armige Studie 270-303 wurden 20 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 eingeschlossen und erhielten eine Dosis Valoctocogen Roxaparvec nach vorheriger prophylaktischer Kortikosteroid-Gabe [15].

Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus der Studie 270-303 keine relevanten Daten für die Fragestellung der AbD ableiten.

### **Laufende und geplante Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvec aus der Recherche in Studienregistern**

Über die Recherche in den Studienregistern wurde zusätzlich zu den von der EMA benannten Datenerhebungen die Dosisfindungsstudie 270-201 identifiziert. Von den insgesamt 15 eingeschlossenen Patienten mit schwerer Hämophilie A erhielten 7 Patienten die gemäß Zulassung empfohlene Dosis von  $6 \times 10^{13}$  vg/kg Körpergewicht [20].

Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus der Studie 270-201 keine relevanten Daten für die Fragestellung der AbD ableiten.

### **Abgeschlossene Datenerhebungen**

Durch die Recherche wurden keine abgeschlossenen Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

### **5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen**

Zusammenfassend werden als laufende und geplante Datenerhebungen in den Unterlagen der Europäischen Kommission 5 Studien benannt. Durch die Recherche in Studienregistern wurde 1 Dosisfindungsstudie zu Valoctocogen Roxaparvec 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 Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien 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 Valoctocogen Roxaparvec zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

#### 5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die erwachsene Patienten in der Indikation schwere Hämophilie A 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) | Eintrag in Studienregister | Sonstige Dokumente |
| <b>Identifizierte Indikationsregister</b>                      |  |                            |                    |
| Deutsches Hämophilieregister (DHR)                             | ja [21-24]                             | nein                       | ja [25,26]         |
| European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)       | ja [27-29]                             | nein                       | ja [30-33]         |
| World Bleeding Disorders Registry (WBDR)                       | nein                                   | ja [34]                    | ja [35-37]         |
| World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR) | ja [38]                                | ja [39]                    | ja [40]            |

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 Hämophilieregister (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 Hämostasenforschung e. V. (GTH), der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V. (IGH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [41]. 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 [42]. Bis zum Jahr 2019 sollten durch das DHR vor allem Informationen zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen erfasst werden. Durch die überarbeitete Leitlinie zur klinischen Prüfung von

rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Produkten der EMA [43] 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 [21]. Im Umkehrschluss bedeutet dies auch, dass der zuvor verwendete Datensatz nur für wenige Forschungsfragen geeignet war.

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 [44]. 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 [44-46].

Im Jahr 2019 meldeten 143 Einrichtungen Daten zu insgesamt 8554 Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen im Register, von denen für 2081 Patientinnen und Patienten (24 %) Daten in Form von Einzelmeldungen vorlagen [26]. Für die schwere Hämophilie A liegen Einzelmeldungen für 1064 Patienten (40 %) vor, von denen 715 Patienten keine Hemmkörper gegen den Faktor VIII aufweisen (siehe Anhang C).

### **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 [47]. 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) [48]. 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 [47].

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**

##### **Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibern**

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreiber des DHR zu einem Videomeeting eingeladen, in dem erste Punkte, z. B. zu Umfang und Erweiterungsmöglichkeiten der bereits bestehenden Datensätze, abgefragt wurden.

##### **Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern**

Im Anschluss an das Videomeeting wurden die Kontaktpersonen des DHR mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten.

Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Der ausgefüllte 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 Valoctocogen Roxaparvec 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 Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Valoctocogen Roxaparvec geeignet. Allerdings sind gibt es noch wesentliche Limitationen, die behoben werden müssten.



Der Datensatz des DHR wurde 2019 umfassend unter Berücksichtigung des von der EMA empfohlenen Basisdatensatz [43] zur Harmonisierung der Daten aus europäischen Hämophileregistern überarbeitet [21]. Durch die Anpassung des TFG sollte das DHR neben Daten zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit vererbten Gerinnungsstörungen auch Daten zur Forschung bereitstellen können. Durch diese Neuerung wurde es möglich, Daten auf Patientenebene per Einzeldatenmeldung zu erfassen. Der vollständig überarbeitete Datensatz DHR 2.0 ist frei auf der Webseite des PEI verfügbar [46].

Im DHR-Datensatz können die Art der Gerinnungsstörung, die Schwere der Erkrankung sowie das Vorliegen von Hemmkörpern gegen Faktor VIII 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 Hemmkörpern und Vektorantikörpern möglich, Labordaten zur Leberfunktion können in einem Freitextfeld erfasst werden (siehe Anhang C).

Verbrauchsdaten zu Faktor-VIII-Präparaten, inklusive Anlass (Prophylaxe, Blutung) werden erhoben. Falls der Anlass der Faktorsubstitution blutungsbedingt war, können weitere Angaben zum Ereignis (z. B. Lokalisierung, Schweregrad und ob die Blutung ärztlich bestätigt wurde) gemacht werden. Welche der Angaben verpflichtend und welche optional für die 1-mal jährliche Meldung sind, geht aus den Dokumenten des DHR nicht eindeutig hervor.

Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. Die Datenerhebung erfolgt longitudinal, und wichtige Verlaufsparemeter wie Blutungsereignisse und Angaben zum Gelenkstatus über Gelenkscores können dokumentiert werden. Die Dokumentation der Gelenkscores erfolgt optional (siehe Anhang C). Welche Angaben zur Dokumentation eines Blutungsereignisses verpflichtend gemacht werden müssen, ist nicht eindeutig im Datensatz gekennzeichnet. 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 Hämophileregister (DHRV) gesetzlich geregelt [49]. 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 als gesichert angegeben.

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

### ***Vollzähligkeit***

Die Erfassung von Patienten mit schwerer Hämophilie A im DHR ist gesetzlich verpflichtend. Grundsätzlich ist daher von einer hohen Vollzähligkeit 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 Videomeeting mit den Registerbetreibenden gaben diese an, im Jahr 2019 insgesamt 2637 Patienten mit schwerer Hämophilie A im DHR erfasst zu haben. Von diesen 2637 Patienten haben 1064 Patienten einer Einzelmeldung ihrer Daten zugestimmt, von denen 715 Patienten keine Hemmkörper gegen den Faktor VIII aufweisen (siehe Anhang C). Wie viele dieser 715 Patienten für die Fragestellung der AbD geeignet sind, ist nicht angegeben. Hierfür müssten die Patienten prinzipiell für beide zu vergleichenden Therapien (Valoctocogen Roxaparovec und Faktor-VIII-Präparate) geeignet sein, d. h. keine AAV5-Antikörper und keine Kontraindikationen gegen eine der Therapien aufweisen (z. B. keine akuten oder unkontrollierten chronischen Leberinfektionen sowie bekannte signifikante Leberfibrose oder -zirrhose) [12]. Im Jahr 2020 lag die Zahl der erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper bei 834 (siehe Anhang C).

Wie in Abschnitt 5.5.2 dargestellt, gibt es verschiedene Szenarien zur Abschätzung der Patientenzahlen der AbD. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenzahl je nach Szenario auf 554 bis 1056 pro Jahr geschätzt. Somit muss die Zahl der Patienten mit Einzelmeldungen im Register weiter erhöht (ggf. auch unter Einbindung weiterer europäischer Register) werden, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten.

### ***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 [44], aus dem veröffentlichten Datensatz [46] ist jedoch nicht ersichtlich, welche der aufgeführten Dokumentationsfelder verpflichtend auszufüllen sind, um eine Meldung abschließen zu können.

#### ***Pflichtfelder für Ein- und Ausschlusskriterien***

Um die relevante Patientenpopulation für die Fragestellung der AbD abzugrenzen, müssen Informationen zum Vorliegen von AAV5-Antikörpern sowie zu Hemmkörpern gegen den Faktor VIII verpflichtend im Register dokumentiert werden. Darüber hinaus muss die Leberfunktion, die ein wichtiges Kriterium für die Eignung der Gentherapie darstellt, für jeden Patienten erfasst werden. Angaben zur Art der Gerinnungsstörung sowie zum Schweregrad werden bereits verpflichtend dokumentiert [44].

### *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 [9,50]. Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass generell eine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten ermöglicht werden kann, es allerdings derzeit keine validierten Fragebogen 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 Valoctocogen Roxaparovec 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***

UEs werden derzeit nicht systematisch im DHR erhoben. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Valoctocogen Roxaparvovec 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 Valoctocogen Roxaparvovec gehören dazu Gesamtraten schwerwiegender UEs (SUEs) sowie definierte spezifische UEs, wie z. B die Bildung von Hemmkörpern unter der jeweiligen Therapie sowie das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Die spezifischen UEs sollten sowohl Valoctocogen Roxaparvovec als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Präparate adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System 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 [21].

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 Protokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung eines Expertenpanels zu klären, ob weitere Confounder für die Fragestellung des Vergleichs von Valoctocogen Roxaparvovec und rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in der für die AbD relevanten Fragestellung von Bedeutung sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [3,51].

### ***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 Protokolls 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 Absatz 3b SGB V**

### **5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

#### **5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Aufgrund der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist es erforderlich, dass die Erhebung vergleichender Daten notwendig ist. Der Nutzen und Schaden von Valoctocogen Roxaparovec soll im Vergleich mit einer prophylaktischen Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-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 Valoctocogen Roxaparovec qualitativ hochwertigere 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. Alternativ ist eine spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform als primäre Datenquelle denkbar.

### **Einbindung weiterer Register**

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür 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 [52]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Valoctocogen Roxaparovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Valoctocogen Roxaparovec) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung ist es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [53].

### **5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Unter der Annahme, dass das DHR nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Valoctocogen Roxaparovec 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 Endpunkte 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 VIII. Die Therapie besteht in der Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors. Patienten mit schwerer Hämophilie haben ohne eine Prophylaxetherapie mit Faktor-VIII-Präparaten ein hohes Risiko für spontane Blutungen. Insbesondere Gelenkblutungen treten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A häufig auf und gehen mit dem Risiko dauerhafter Gelenkveränderungen einher. Das primäre Therapieziel ist es, die Anzahl an Blutungen zu reduzieren bzw. Blutungsfreiheit zu erreichen [7,54].

Valoctocogen Roxaparvec bewirkt die Transfektion einer funktionsfähigen Kopie des Gens, das für den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII codiert, in die Leberzellen. Wie lange eine ausreichende Faktor-VIII-Aktivität erhalten werden kann, kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Erste Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Aktivität im Laufe von 1-2 Jahren schwächer wird, dies jedoch intraindividuell unterschiedlich sein kann [18]. Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Valoctocogen Roxaparvec 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 [55]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko. 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 primäres Ziel der Behandlung, die Blutungsrate zu verringern bzw. Blutungsfreiheit zu erreichen. 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 verschiedene Szenarien für die Schätzungen des Umfangs der AbD für den Endpunkt Blutungsfreiheit dargestellt.

### ***Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD***

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 [10,56]. Aus der Übersichtsarbeit von Miesbach 2019 [10] ergibt sich anhand der dargestellten Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate, dass über mehrere Studien im Anwendungsbereich der Prophylaxe der schweren Hämophilie A mit halbwegszeitverlängerten Faktorkonzentraten 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 35 % 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-VIII-Präparaten auf die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 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 Valoctocogen Roxaparvovec 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).

Auf Basis der oben genannten Annahmen ergibt sich, dass für Valoctocogen Roxaparvovec von Anteilen an Patienten ohne Blutungsereignis von  $> 50\%$  ausgegangen wird. Dies erscheint plausibel, da das Therapieziel der Gentherapie dauerhafte Blutungsfreiheit durch eine intrinsische Faktor-VIII-Produktion ist [20]. In der pivotalen Studie GENER8-1 waren circa 80% der Patienten im Beobachtungszeitraum blutungsfrei [18].

### ***Schätzungen zum Umfang der AbD bei einer 1:1-Verteilung zwischen Valoctocogen Roxaparvovec und der Vergleichstherapie***

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

Die folgende Abbildung 1 zeigt die für den Nachweis eines Vorteils von Valoctocogen Roxaparvovec benötigten Stichprobengrößen für verschiedene Werte des RR in Abhängigkeit von den Anteilen an Respondern unter Valoctocogen Roxaparvovec, jeweils für angenommene Anteile von 25% und 35% unter der Vergleichstherapie.

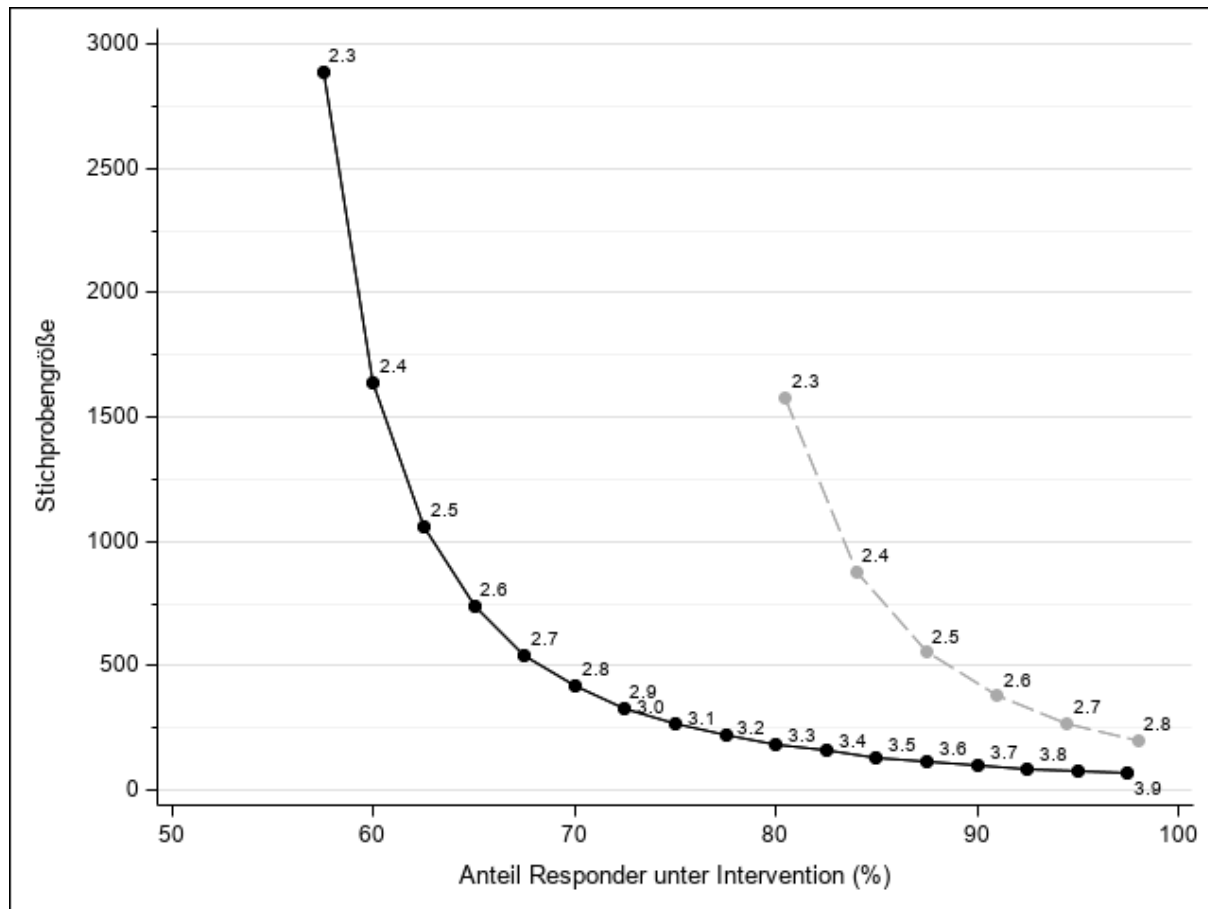


Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung. Anteil der Responder unter Kontrolle unter Vergleichstherapie von 25 % (schwarz) und 35 % (grau). Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese  $RR = 2,0$

Dabei zeigt sich, dass z. B. bei einem Anteil von 25 % unter der Vergleichstherapie und einem  $RR = 2,5$  (daraus folgt ein Anteil von 62,5 % unter Valoctocogen Roxaparovec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten benötigt wird. Bei einem höheren Anteil unter der Vergleichstherapie von 35 % (entsprechend einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparovec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Respondern nur 554 Patienten benötigt. Insgesamt zeigt sich, dass bei höheren Anteilen an Respondern unter der Vergleichstherapie bei einem gegebenen RR die benötigte Stichprobengröße sinkt.

### ***Einfluss unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse auf die Stichprobengröße***

In Abbildung 2 und 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 Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis unter der Vergleichstherapie von 25 % (Abbildung 2) bzw. 35 % (Abbildung 3) jeweils für entsprechende Anteile unter Valoctocogen Roxaparovec von 80 % (entsprechend  $RR = 3,2$  bzw.  $RR = 3,6$ ) und 90 % (entsprechend  $RR = 2,3$  und  $RR = 2,6$ ) betrachtet.

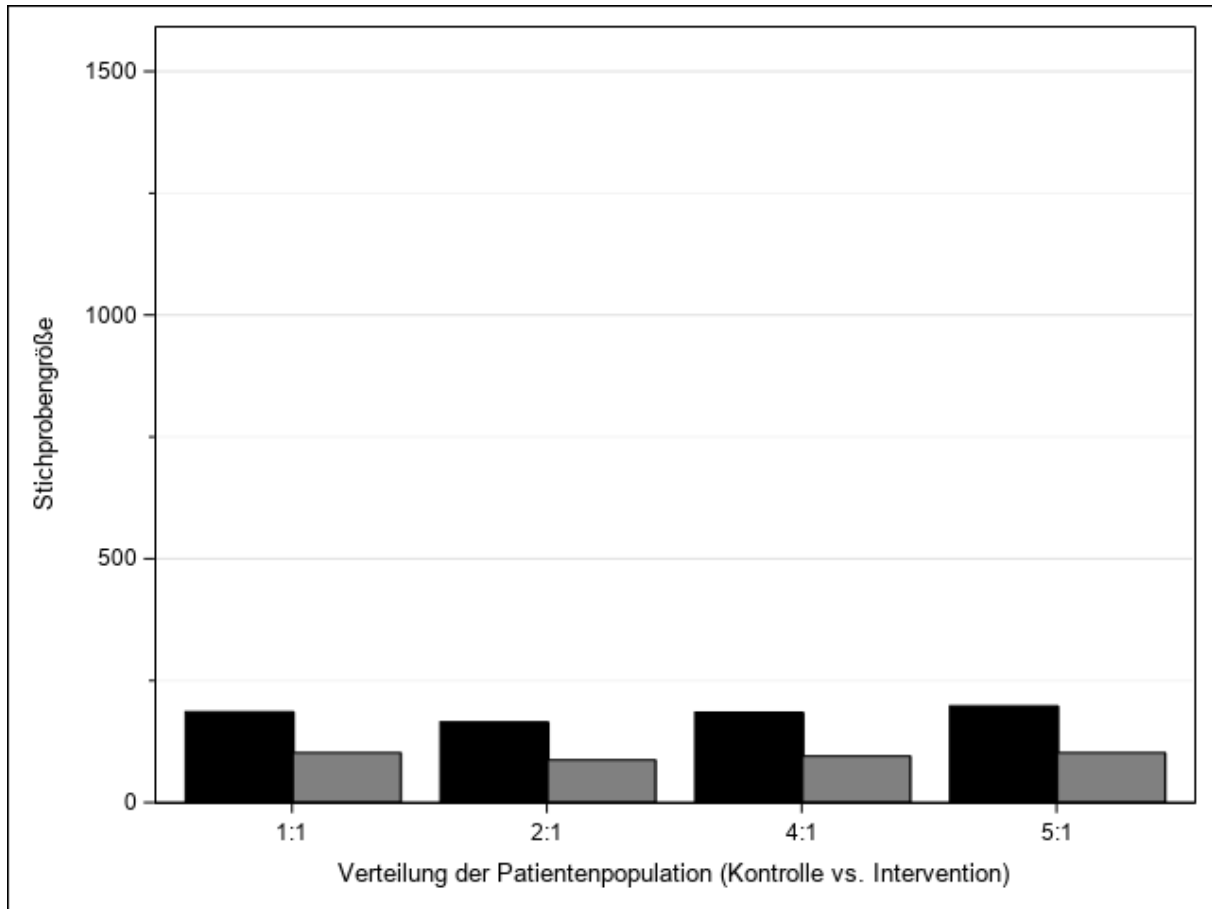


Abbildung 2: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 25 %.  
Anteile an Respondern unter der Intervention: 80 % (schwarz) und 90 % (grau).  
Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene  
Nullhypothese  $RR = 2,0$

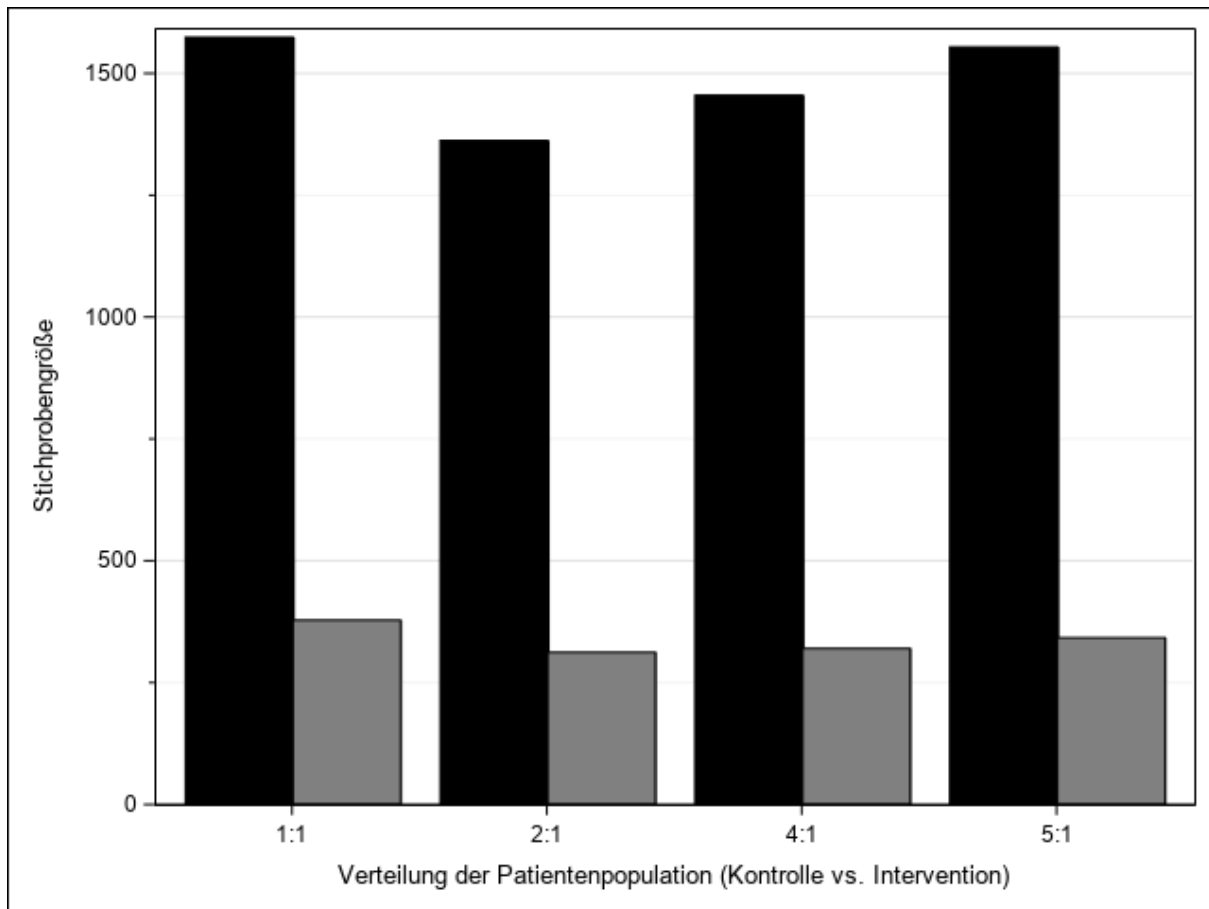


Abbildung 3: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 35 %.  
 Anteile an Respondern unter der Intervention: 80 % (schwarz) und 90 % (grau).  
 Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene  
 Nullhypothese  $RR = 2,0$

Aus den in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellten Szenarien geht hervor, dass die benötigten Stichprobengrößen über die verschiedenen Verteilungsverhältnisse hinweg, jeweils für die Anteile an Respondern unter der Kontrolle (25 % und 35 %) und die Anteile an Respondern unter der Intervention (80 % und 90 %), in einer ähnlichen Größenordnung sind. Die größten Fallzahlen werden benötigt, wenn der Anteil an Respondern unter der Kontrolle bei 35 % und unter der Intervention bei 80 % liegt (1362 [Verteilungsverhältnis 2:1] bis 1574 [Verteilungsverhältnis 1:1]). Die benötigten Fallzahlen sind in den anderen Szenarien deutlich geringer (siehe Anhang E). 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 [57].

Gemäß des Beschlusses zur Nutzenbewertung zu Emicizumab kommen ca. 2000 Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel,  $FVIII < 1\%$ ) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, für eine Routineprophylaxe infrage [58]. Hiervon sind jedoch noch circa 40 % bis 50 % [10,59] aufgrund von Antikörpern gegen den Vektor AAV5 abzuziehen, sodass von

circa 1000 Patienten ausgegangen werden kann. Die Registerbetreibenden geben an, dass im Jahr 2019 insgesamt 2637 Patienten mit schwerer Hämophilie A im DHR erfasst waren. Unter Berücksichtigung des oben genannten Anteils der Patienten mit Antikörpern gegen AAV5 und des auf Basis der Angaben der Registerbetreibenden geschätzten Anteils von Patienten mit Hemmkörpern gegen den Faktor VIII (circa 30 % [54]) sind im DHR bereits ungefähr 1000 Patienten dokumentiert. Die AbD erscheint somit auf Basis der dargestellten Schätzungen mit Stichprobengrößen von circa 1000 Patienten nur durch eine annähernde Vollerhebung (Überführung aller dokumentierten Patienten in eine Einzelmeldung) im DHR machbar zu sein. Eine Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Patienten in Einzelmeldung erscheint jedoch nicht realistisch umsetzbar. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße sollte die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register geprüft werden. 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 [21].

Die Rekrutierungszeit (bzw. die Überführung von Patienten aus einer Sammelmeldung in eine Einzelmeldung) kann auf Basis der vorliegenden Informationen derzeit nicht abgeschätzt werden.

### **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 Valoctocogen Roxaparvec soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [60]. 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 [61-63],

- vorab alle für die Fragestellung der AbD 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 wissenschaftliche 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 [3,51]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [51]. 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 [64], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [65]. 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 Zahl der in Einzelmeldung erfassten Patienten im DHR gesteigert 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 Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Valoctocogen Roxaparvovec als auch für rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-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 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 [66]. 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 [67].

### ***Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts bei vergleichender Registerstudie***

Valoctocogen Roxaparvovec soll die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten durch eine 1-malige Anwendung ersetzen. Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden Fragestellung sind theoretisch 3 Ausgangsszenarien denkbar:

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

In der vorliegenden Indikation der schweren Hämophilie A ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der im Register dokumentierten Patienten eine Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-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 schwerer Hämophilie A 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 [68]. Mögliche Probleme bei der Definition des Beobachtungsstarts sowie entsprechende Strategien zur Vermeidung der Verzerrungen und die dafür notwendigen Daten sind in der Literatur beschrieben [69].

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-VIII-Präparaten**

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in dem potenziell geeigneten Indikationsregister nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Valoctocogen Roxaparvec 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 5.5.3 beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

## 6 Diskussion

Das vorliegende Konzept zur AbD von Valoctocogen Roxaparvec 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 für Nutzenbewertung nicht ausreichend**

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvec, 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 beauftragten Studien nicht geeignet sind, die Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Valoctocogen Roxaparvec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur generieren (siehe Abschnitt 5.3.3). Ursache dafür ist maßgeblich, dass die von der EMA geforderten Registerstudien primär auf eine Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvec ausgerichtet sind, nicht aber auf eine Datenerhebung für einen Vergleich von Valoctocogen Roxaparvec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **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 Valoctocogen Roxaparvec im Vergleich mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-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. Die Einbindung weiterer (internationaler) Register sollte durch den verantwortlichen pU geprüft werden.

Orientierende Schätzungen zur Dauer und zum Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung werden im Idealfall aus einer Fallzahlschätzung abgeleitet. Im vorliegenden Fall erfolgt eine Annäherung an diese Schätzung für den Endpunkt Blutungen, operationalisiert als Blutungsfreiheit, unter der Annahme unterschiedlicher Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis unter Valoctocogen Roxaparvec und der Vergleichstherapie sowie potenziell unterschiedlicher Verteilungen der Therapien in der untersuchten Patientenpopulation. Bei einer 1:1-Verteilung und einem angenommenen Anteil 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  $RR = 2,0$ , ergibt sich bei einem RR von 2,5 (und dem daraus folgenden Anteil von 62,5 % unter Valoctocogen Roxaparvec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten. Bei einem entsprechenden Anteil von 35 % unter der Vergleichstherapie und einem RR von 2,5 (daraus folgend einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparvec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 554 Patienten benötigt. Bei gegebenem Anteil an Patienten ohne Blutungsereignis und gegebener Effektgröße bleiben die benötigten Fallzahlen auch bei Änderung des Verteilungsverhältnisses zwischen Valoctocogen Roxaparvec und der Vergleichstherapie in einer ähnlichen Größenordnung.

Geht man von circa 1000 Patienten in der vorliegenden Fragestellung in Deutschland aus, erscheint die Durchführbarkeit der AbD für Stichprobengrößen von 1000 Patienten nur unter einer nahezu vollständigen Überführung aller für die Fragestellung relevanten Patienten in eine Einzelmeldung im DHR durchführbar. Die Registerbetreibenden geben an, dass 2020 für 834 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A und ohne Hemmkörper eine Zustimmung zur Einzelerfassung vorliegt. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten, die Antikörper gegen den AAV5-Vektor aufweisen, ist es erforderlich, die Anzahl der Patienten mit Einzelmeldung im DHR weiter deutlich zu erhöhen. Eine Möglichkeit zur Erhöhung der Patientenzahlen wäre beispielsweise eine Erweiterung um Daten anderer europäischer Register.

### **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 zu Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts des Interventions- und Kontrollarms darstellen (siehe Abschnitt 5.4.3).

## 7 Fazit

Das Konzept zur AbD für Valoctocogen Roxaparvec hat folgende Komponenten:

### PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|   |  |
|---|--|
| P(opulation)  | erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)  |
| I(ntervention)  | Valoctocogen Roxaparvec <sup>a</sup>   |
| C(omparator)  | Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate <sup>a</sup>  |
| O(outcome)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtmortalität</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Blutungen</li> <li>- lebensbedrohliche Blutungen</li> <li>- Gelenkblutungen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern</li> <li>- thromboembolische Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Ergänzende Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</li> <li>▫ Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> |  |

### Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Valoctocogen Roxaparvec 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 Valoctocogen Roxaparovec 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 circa 1000 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 den Endpunkt Blutungen, operationalisiert als Anteil Patienten mit Blutungsfreiheit, sind daher verschiedene Szenarien beschrieben.
    - 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 Valoctocogen Roxaparovec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Valoctocogen Roxaparovec unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten.
    - Bei einem entsprechenden Anteil von 35 % unter der Vergleichstherapie werden bei einem RR von 2,5 (entspricht einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparovec) aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 554 Patienten benötigt.

### **Auswertung der Datenerhebung**

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter 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\\_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung\\_rapid-report\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-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): Valoctocogen roxaparovec (schwere Hämophilie A) [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5268/2022-02-03\\_AM-RL\\_Einleitungs-Verfahren\\_Valoctocogen-Roxaparovec.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5268/2022-02-03_AM-RL_Einleitungs-Verfahren_Valoctocogen-Roxaparovec.pdf).
5. European Commission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.8.2022 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Roctavian - Valoctocogen Roxaparovec" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1668.htm>.
6. 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): Valoctocogen Roxaparovec (schwere Hämophilie A) [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8237/2022-02-03\\_AM-RL\\_Einleitungs-Verfahren\\_Valoctocogen-Roxaparovec\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8237/2022-02-03_AM-RL_Einleitungs-Verfahren_Valoctocogen-Roxaparovec_TrG.pdf).
7. Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten. Hämophilie [online]. 2015 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: <https://www.dhg.de/fileadmin/dokumente/sonderdrucke/Haemophilie.pdf>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report [online]. 2015 [Zugriff: 06.07.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-07\\_Rapid-Report\\_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf).
9. 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>.
10. 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>.

11. Dingermann T, Rößler A. Hämophilie A; Gentherapie wirksam in Phase-III-Studie [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/gentherapie-wirksam-in-phase-iii-studie-132036/>.
12. European Commission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.8.2022 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Roctavian - Valoctocogen Roxaparovec" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates Annex [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1668.htm>.
13. BioMarin Pharmaceutical. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels  $\leq 1$  IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions [online]. [Zugriff: 08.09.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003215-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003215-19).
14. BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301) [online]. 2021 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913>.
15. BioMarin Pharmaceutical. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparovec, With Prophylactic Steroids in Hemophilia A (GENER8-3) [online]. 2022 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323098>.
16. BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients (270-201) [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795>.
17. Kenet G, Chen YC, Lowe G et al. Real-World Rates of Bleeding, Factor VIII Use, and Quality of Life in Individuals with Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis in a Prospective, Noninterventional Study. *J Clin Med* 2021; 10(24). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10245959>.
18. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ et al. Valoctocogene Roxaparovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2022; 386(11): 1013-1025. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2113708>.
19. 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](https://www.iqwig.de/download/A19-26_Emicizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
20. Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparovec in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2021; 27(6): 947-956. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14391>.
21. 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>.

22. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Aufbau des Deutschen Hämophileregisters. *Hamostaseologie* 2008; 28(Suppl 1): S12-S16.
23. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Dokumentation in der Hämophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hämophileregisters. *Hamostaseologie* 2010; 30(Suppl 1): S62-S64.
24. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. *Hamostaseologie* 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
25. 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](https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=5).
26. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophileregister; Jahresbericht 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 11.05.2022]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
27. 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>.
28. 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>.
29. 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).
30. 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/>.
31. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS [online]. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <http://web.euhass.org/>.
32. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS; Working Protocol; Version 11 [unveröffentlicht]. 2021.
33. 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](https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-haemophilia-safety-surveillance-euhass-mike-makris_en.pdf).
34. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779>.
35. 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>.



36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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](https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=3).
42. 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](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-faqs.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
43. 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](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf).
44. 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](http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/_21.html).
45. 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](http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/_21a.html).
46. Deutsches Hämophileregister. Gesamtdatensatz dhr 2.0 [online]. 2020 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
47. EUHASS. Funding [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: <http://web.euhass.org/info/funding>.

48. EUHASS. Details of the EUHASS data collection and reporting system [online]. URL: <http://web.euhass.org/info/methodology>.
49. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über das Deutsche Hämophilieregister (Hämophilieregister-Verordnung - DHRV) [online]. [Zugriff: 21.07.2022]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/dhrv/BJNR074400019.html#BJNR074400019BJNG000400000>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper) [online]. 2019 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-449/2019-09-05\\_Geltende-Fassung\\_Emicizumab\\_D-426.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-449/2019-09-05_Geltende-Fassung_Emicizumab_D-426.pdf).
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Expertengespräch Sitzung der Arbeitsgruppe „ATMP QS“ des Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Valoctocogene roxaparovec [unveröffentlicht].

60. 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>.
61. 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>.
62. 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>.
63. 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>.
64. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
65. 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).
66. 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: 15657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15657>.
67. 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>.
68. 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>.
69. 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   |
|---|------------|-------------------|--|
| <b>Übersichten von Registern</b>  |            |                   |  |
| Orphanet<br><a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>   | 02.05.2022 | 3                 | Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: Hämophilie |
| EnCEPP<br><a href="http://www.encepp.eu">http://www.encepp.eu</a>   | 02.05.2022 | 1                 | Type of resource: data source<br>Suchbegriff: Hemophilia                         |
| IRDIRC<br><a href="https://irdirc.org/">https://irdirc.org/</a>   | 02.05.2022 | 0                 | IRDIRC Recognized Resources:<br>browsen der Website                              |
| <b>Ausgewählte Websites</b>   |            |                   |  |
| EUHANET<br><a href="https://www.euhanet.org">https://www.euhanet.org</a>  | 02.05.2022 | 1                 | browsen der Website  |
| EAHAD<br><a href="https://eahad.org">https://eahad.org</a>  | 02.05.2022 | 1                 | browsen der Website  |
| Kinderblutkrankheiten.de<br><a href="https://www.kinderblutkrankheiten.de/">https://www.kinderblutkrankheiten.de/</a> | 04.05.2022 | 2                 | browsen der Website  |
| Google<br><a href="https://www.google.de/">https://www.google.de/</a>   | 02.05.2022 | 15                | Suchbegriffe: Hämophilie Register, hemophilia registry                           |
| <b>Bibliografische Datenbanken</b>  |            |                   |  |
| MEDLINE   | 28.04.2022 | 2                 | Suchstrategie siehe Anhang B.1   |
| <b>Studienregister</b>  |            |                   |  |
| ClinicalTrials.gov  | 04.05.2022 | 4                 | Suchstrategie siehe Anhang B.2   |
| <b>Expertenbefragung</b>  |            |                   |  |
| 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 September 01, 2022

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | Hemophilia A/   |
| 2  | ((haemophilia* or hemophilia*) adj A).ti,ab.  |
| 3  | or/1-2  |
| 4  | Registries/   |
| 5  | (register or registry or registries).ti,ab.   |
| 6  | or/4-5  |
| 7  | exp germany/  |
| 8  | (germany or german or europe* or international* or multinational*).ti,ab.   |
| 9  | or/7-8  |
| 10 | and/3,6,9   |
| 11 | *Registries/  |
| 12 | and/3,11  |
| 13 | or/10,12  |
| 14 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 15 | hi.fs. or case report.mp.   |
| 16 | or/14-15  |
| 17 | ((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.   |
| 18 | 13 not (16 or 17)   |
| 19 | Cochrane database of systematic reviews.jn.   |
| 20 | (search or MEDLINE or systematic review).tw.  |
| 21 | meta analysis.pt.   |
| 22 | or/19-21  |
| 23 | 13 and 22   |
| 24 | 18 or 23  |

**B.2 Studienregister****Suche nach Indikationsregistern*****ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>   |
| hemophilia AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes" |

**Suche nach Studien zu Valoctocogen Roxaparvovec****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>Suchstrategie</b>                  |
| Valoctocogene roxaparvovec OR BMN-270 |

**2. *EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency*

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

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>  |
| (Valoctocogene roxaparvovec*) OR BMN-270 OR BMN270 OR (BMN 270) |

**3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization*

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

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>                                       |
| Valoctocogene roxaparvovec OR BMN-270 OR BMN270 OR BMN 270 |

**Anhang C Rückmeldung zum Deutschen Hämophileregister (DHR)**

## 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 Valoctocogen roxaparvovec beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) (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 Valoctocogen roxaparvovec 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](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](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 Valoctocogen roxaparvec behandelt werden, diejenigen Informationen im Datensatz enthalten, anhand derer sich die grundsätzliche Eignung für eine Therapie mit Valoctocogen roxaparvec 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 Therapien mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten zur Prophylaxe dokumentiert?

nein  ja  noch nicht, aber geplant ab 202\_\_\_

3. Planen Sie für die zu interessierende Patientenpopulation die Dokumentation einer Therapie mit Valoctocogen roxaparvec?

nein  ja

Falls ja, wie schnell können Sie die Dokumentation nach der Zulassung von Valoctocogen roxaparvec einrichten?

ab dem Zeitpunkt der Zulassung  mit einer Vorlaufzeit von \_\_\_ Monaten

4. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf der Hämophile A 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).

5. 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, das Auftreten von Inhibitoren, Schweregrad der Erkrankung. Die Produktwahl obliegt der ärztlichen Person.

6. 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\_\_\_

7. 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, und falls ja, ob es eine Intron-22-Inversion ist. In einem Freitextfeld können Angaben zur Mutation gemacht werden. Die Angaben zu den molekulargenetischen Befunden sind keine Pflichtfelder.

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten (insbesondere in Hinblick auf Faktor VIII-Restaktivität, Hemmkörper gegen Faktor VIII 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 FVIII und Höhe des Titers. Der Leberstatus kann in einem Freitextfeld dokumentiert werden

9. 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.

10. 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, allerdings gibt es zahlreiche und keiner davon ist validiert.

11. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein                       ja                       teilweise

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

12. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein                       ja

13. 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.

14. 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:

15. 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

16. 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.

17. 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:

18. 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.

19. 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.

20. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Anlässe 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.

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

nein  ja

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

22. 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.

23. 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.

24. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. <sup>1</sup>)?

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 Hämophileregistern (PedNet, FranceCoag, UKDOCS u.a.). Europäische Guidelinedokumente (EMA Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII 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.

---

<sup>1</sup> 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>

## Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

25. 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.

26. 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>

27. 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 VIII products, <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-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>))

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

29. 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.

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

nein  ja

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.

31. 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.

32. 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:

33. 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.

34. 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)

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

nein  ja  unklar

36. 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 aktueller Datensätze  
 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.

37. 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.

38. 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

39. 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 werden eine größere Anzahl an Personen mit schwerer Hämophilie A erfasst, als 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.

40. 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 40% der Patienten mit schwerer Hämophilie A ihre Zustimmung zur Einzelerfassung gegeben, so dass insgesamt 1064 Patienten erfasst sind. 2020 haben über 140 Personen mehr der Einzelerfassung ihrer Daten zugestimmt.

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

41. 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.

42. 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.

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

nein    ja, und zwar folgendes Verfahren:

Jedem Patienten ist ein „unique identifier“ zugeordnet, der mittels eines Hash-Verfahrens aus der Patientenummer errechnet wird. Diese Patientenummer 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 Patientenummer aus dem Pseudonym ist nicht möglich.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

44. 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.

45. 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).

46. 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-VIII-Konzentraten weiter behandelt werden), z.B. mittels Target Trial Emulation<sup>2</sup>?

nein       ja

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

---

<sup>2</sup> 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.

### Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

47. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation (erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Therapie mit Valoctocogen roxaparvec grundsätzlich in Frage kommen) sind mit dem aktuell gültigen Gesamtdatensatz (Gesamtdatensatz seit dem Inkrafttreten von dhr 2.0 in 2019) dokumentiert?

Von den 1064 in Einzelmeldung gemeldeten Patienten 2019 sind 715 Patienten Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper. Für 2020 liegt diese Zahl bei 834 Patienten.

48. Für wie viele der unter Frage 47 aufgeführten Patientinnen und Patienten liegen Einzelmeldungen zum Gesamtdatensatz dhr 2.0 vor, und mit welcher Beobachtungsdauer (möglichst Mittelwert und Median)?

Der Gesamtdatensatz des dhr 2.0 wird erst seit der Umstellung des dhr 2019 erfasst. Für die genannten Patienten liegen also mit diesem Datensatz longitudinale Daten aus 1-2 Jahren vor.

Allerdings hat sich der Datensatz für Hämophilie A Patienten durch die Umstellung der Datenbank nicht wesentlich geändert, sondern es wurden hauptsächlich Parameter ergänzt um den neu hinzugekommenen Therapien Rechnung zu tragen. Schaut man sich die longitudinale Erfassung seit 2008 an, so liegen uns für die Patienten 2019 im Mittel Daten aus 8,9 Jahren vor (Median 10,0 Jahre). Für 2020 liegen diese Werte bei im Mittel 7,3 Jahren (Median 8,0 Jahre).

49. 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:

Da für hämophiliebehandelnde ärztliche Personen eine gesetzliche Meldepflicht besteht, gehen wir davon aus, dass alle Zentren, die Hämophiliepatienten behandeln diese an uns melden.

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

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im dhr werden eine größere Anzahl an Personen mit schwerer Hämophilie A erfasst, als nach der Prävalenzeinschätzung in Deutschland zu erwarten sind. Insofern gehen wir von einer vollständigen Erfassung aus.

51. Wie hoch schätzen Sie die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten ein, die mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt werden, ihre Daten an das Register zu spenden?

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die grundsätzliche Bereitschaft ist von uns nicht einschätzbar, da wir keinen direkten Kontakt zu Patienten haben. Die Fachgesellschaften und Patientenvertretungen spiegeln uns jedoch eine hohe Bereitschaft.

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

nein                       ja                       unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht gehen wir davon aus, dass alle Zentren, die Hämophiliepatienten behandeln diese an das Deutsche Hämophileregister melden. Die Annahme der vollständigen Erfassung der interessierenden Patientenpopulation wird auch von dem Vergleich der erfassten Patienten mit der Prävalenzeinschätzung erwarteter Patienten in Deutschland untermauert.



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

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte Deutsche Hämophilieregister (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   |
|-----|---|---|
|     | <b>Systematik</b>   |   |
| 1   | Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)   | ja, Handbuch und Gesamtdatensatz öffentlich verfügbar   |
|     | <b>Standardisierung</b>   |   |
| 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  |
|     | <b>Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung</b>   |   |
| 12  | Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten  | ja  |
| 13  | Vollzähligkeit 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<br>Für Einzelmeldung: Unklar |

| Nr. | Qualitätskriterium   | DHR   |
|-----|--|---|
|     | <b>Validität der Datenerhebung</b>   |   |
| 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  |
|     | <b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>  |   |
| 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  |
|     | <b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>  |   |
| 46  | Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer 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  $RR = 2$ . 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         |               |             |
| <b>Anteil Responder unter der Vergleichstherapie: 25 %</b> |                  |  |               |            |            |               |            |             |               |            |             |               |             |
|  |                  | Gesamt   | Inter-vention | Kontrolle  | Gesamt     | Inter-vention | Kontrolle  | Gesamt      | Inter-vention | Kontrolle  | Gesamt      | Inter-vention | 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        |
| <b>62,5</b>  | <b>2,5</b>       | <b>1056</b>  | <b>528</b>    | <b>528</b> | <b>969</b> | <b>323</b>    | <b>646</b> | <b>1105</b> | <b>221</b>    | <b>884</b> | <b>1206</b> | <b>201</b>    | <b>1005</b> |
| 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         |
| <b>80,0</b>  | <b>3,2</b>       | <b>186</b>   | <b>93</b>     | <b>93</b>  | <b>165</b> | <b>55</b>     | <b>110</b> | <b>185</b>  | <b>37</b>     | <b>148</b> | <b>198</b>  | <b>33</b>     | <b>165</b>  |
| 82,5   | 3,3              | 158  | 79            | 79         | 138        | 46            | 92         | 155         | 31            | 124        | 168         | 28            | 140         |
| 85,0   | 3,4              | 134  | 67            | 67         | 117        | 39            | 78         | 130         | 26            | 104        | 144         | 24            | 120         |
| 87,5   | 3,5              | 116  | 58            | 58         | 102        | 34            | 68         | 110         | 22            | 88         | 120         | 20            | 100         |
| <b>90,0</b>  | <b>3,6</b>       | <b>102</b>   | <b>51</b>     | <b>51</b>  | <b>87</b>  | <b>29</b>     | <b>58</b>  | <b>95</b>   | <b>19</b>     | <b>76</b>  | <b>102</b>  | <b>17</b>     | <b>85</b>   |
| 92,5   | 3,7              | 88   | 44            | 44         | 75         | 25            | 50         | 85          | 17            | 68         | 90          | 15            | 75          |
| 95,0   | 3,8              | 78   | 39            | 39         | 66         | 22            | 44         | 70          | 14            | 56         | 78          | 13            | 65          |
| 97,5   | 3,9              | 68   | 34            | 34         | 57         | 19            | 38         | 65          | 13            | 52         | 66          | 11            | 55          |

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  $RR = 2$ . 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         |               |             |
| <b>Anteil Responder unter der Kontrolle: 35 %</b> |                  |  |               |            |             |               |            |             |               |             |             |               |             |
|   |                  | Gesamt   | Inter-vention | Kontrolle  | Gesamt      | Inter-vention | Kontrolle  | Gesamt      | Inter-vention | Kontrolle   | Gesamt      | Inter-vention | Kontrolle   |
| <b>80,5</b>                                       | <b>2,3</b>       | <b>1574</b>  | <b>787</b>    | <b>787</b> | <b>1362</b> | <b>454</b>    | <b>908</b> | <b>1455</b> | <b>291</b>    | <b>1164</b> | <b>1554</b> | <b>259</b>    | <b>1295</b> |
| 84,0  | 2,4              | 876  | 438           | 438        | 750         | 250           | 500        | 790         | 158           | 632         | 846         | 141           | 705         |
| <b>87,5</b>                                       | <b>2,5</b>       | <b>554</b>   | <b>277</b>    | <b>277</b> | <b>468</b>  | <b>156</b>    | <b>312</b> | <b>485</b>  | <b>97</b>     | <b>388</b>  | <b>516</b>  | <b>86</b>     | <b>430</b>  |
| <b>91,0</b>                                       | <b>2,6</b>       | <b>378</b>   | <b>189</b>    | <b>189</b> | <b>312</b>  | <b>104</b>    | <b>208</b> | <b>320</b>  | <b>64</b>     | <b>256</b>  | <b>342</b>  | <b>57</b>     | <b>285</b>  |
| 94,5  | 2,7              | 270  | 135           | 135        | 219         | 73            | 146        | 220         | 44            | 176         | 234         | 39            | 195         |
| 98,0  | 2,8              | 200  | 100           | 100        | 156         | 52            | 104        | 155         | 31            | 124         | 162         | 27            | 135         |