

# **Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B): Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.0) und des statistischen Analyseplans (Version 4.0)**

4. Addendum zum Projekt A22-83  
(AbD-Konzept)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (ABD-KONZEPT)' is centered in white on a dark blue segment.

**ADDENDUM (ABD-KONZEPT)**

Projekt: A26-21

Version: 1.0

Stand: 04.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2231

DOI: 10.60584/A26-21

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Etranacogen Dezaparovvec (Hämophilie B): Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.0) und des statistischen Analyseplans (Version 4.0) – 4. Addendum zum Projekt A22-83

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

02.03.2026

## **Interne Projektnummer**

A26-21

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A26-21>

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B): Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.0) und des statistischen Analyseplans (Version 4.0); 4. Addendum zum Projekt A22-83 (AbD-Konzept) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-21>.

**Schlagwörter**

Etranacogen Dezaparvovec, Hämophilie B, Nutzenbewertung, Register, Forschungsdesign, Peer Review – Forschung

**Keywords**

Etranacogene Dezaparvovec, Hemophilia B, Benefit Assessment, Registries, Research Design, Peer Review – Research

### **An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

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

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Etranacogen Dezaparvovec .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU .....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Datenquelle: Erhebung von Baselinedaten.....	2
2.1.2 Datenquelle: Vollständigkeit der Daten .....	2
2.1.3 Datenquelle: Source Data Verification .....	3
2.1.4 Datenquelle / Studiendesign: Confounder.....	4
2.1.5 Studiendesign: Abbruchkriterien .....	5
2.1.6 Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen .....	6
2.1.7 Auswertung der Daten: Confounder-Adjustierung.....	6
2.1.8 Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze .....	6
2.1.9 Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen .....	7
<b>2.2 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen .....</b>	<b>8</b>
<b>2.3 Zusammenfassung und Fazit .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>11</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5
ABR	annualisierten Blutungsrate
DHR	Deutsches Hämophileregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PRO	patientenberichteter Endpunkt
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 02.03.2026 mit der Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zu Etranacogen Dezaparovec beauftragt.

In seiner Sitzung am 12.05.2023 hat der G-BA beschlossen, eine AbD und Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V für Etranacogen Dezaparovec in der Indikation „Behandlung von Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte“ zu fordern [1,2]. Dem Beschluss liegt unter anderem das vom IQWiG erstellte Konzept für eine AbD zu Etranacogen Dezaparovec zugrunde (AbD-Konzept A22-83 vom 10.03.2023) [3].

Die im Anschluss vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und SAP (Versionen 1.0 bis 3.0) [4-9] hat der G-BA dem IQWiG jeweils mit dem Auftrag übermittelt, zu prüfen, ob die Anforderungen des G-BA umgesetzt wurden [10,11].

Mit Beschluss vom 18.07.2024 [12] hat der G-BA festgestellt, dass die Umsetzung der Anforderungen an die AbD und von Auswertungen in dem vom pU erstellten Studienprotokoll und SAP unter der Auflage als erfüllt angesehen werden, dass der pU verpflichtet wird, weitere für erforderlich erachtete Anpassungen an dem Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan vorzunehmen.

Gegenstand des vorliegenden Addendums ist die Prüfung, ob die im Beschluss des G-BA vom 18.07.2024 beschriebenen Anforderungen in der am 02.03.2025 mit der 1. Zwischenanalyse nach 18 Monaten übermittelten 4. Version des Studienprotokolls [13] und des SAP [14] vollständig umgesetzt wurden.

## **2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Etranacogen Dezaparovec**

### **2.1 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU**

#### **2.1.1 Datenquelle: Erhebung von Baselinedaten**

##### **Auflage des G-BA**

In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass die Baselinedaten zum Indexdatum auf ihre Aktualität geprüft werden.

##### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass die Baselinedaten zum Indexdatum auf ihre Aktualität geprüft werden und sofern notwendig erneut erhoben werden.

##### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

#### **2.1.2 Datenquelle: Vollständigkeit der Daten**

##### **Auflage des G-BA**

Die Vollständigkeit der Dokumentation von im Deutschen Hämophileregister (DHR) nicht verpflichtend zu erhebender Daten allein durch finanzielle Anreize zu erhöhen, ist nicht ausreichend.

Die Incentivierung der eingeschlossenen Patienten bei den Instrumenten für patientenberichtete Endpunkte (PROs) ist nicht sachgerecht und zu streichen.

Angaben dazu, wie mit möglichen fehlenden Werten für nicht verpflichtend zu erhebenden Daten umgegangen wird, bzw. wie diese bestmöglich vermieden werden könnten (z. B. Intensivierung des Monitorings), sind in den Studienunterlagen zu ergänzen.

##### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Zur Erhöhung der Vollständigkeit der Dokumentation von im DHR nicht verpflichtend zu erhebender Daten wird in den Studienunterlagen auf die Source Data Verification und Schulungen der Studienzentren verwiesen. Darüber hinaus wurden weitere Maßnahmen ergänzt, um fehlende Werte zu vermeiden. So sollen Monitorings bei Zentren mit einer höheren Anzahl fehlender Daten häufiger erfolgen. Zudem sollen wiederkehrende Erinnerungen und Newsletter sowie regelmäßige manuelle Abfragen an die Zentren gesendet werden.

In den Studienunterlagen ist klargestellt, dass die Incentivierung bei der PRO-Erhebung für die teilnehmenden Zentren gilt und nicht für die eingeschlossenen Patienten.

## **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU benannte Source Data Verification kann allenfalls zur Erhöhung der Vollständigkeit der Dokumentation im DHR hilfreich sein. Sofern die Daten bei den Patienten nicht erfasst wurden, fehlen diese und eine Dokumentation im DHR ist nicht möglich. Zudem wird die Source Data Verification, wie vom G-BA gefordert, stichprobenweise durchgeführt und ist somit nicht geeignet, eine vollständige Dokumentation sicherzustellen. Die darüber hinaus ergänzten Maßnahmen zur Erhöhung der Vollständigkeit der Dokumentation erscheinen sinnvoll. Im Rahmen des Monitorings ist zu prüfen, ob die Maßnahmen ausreichend sind.

Durch die Klarstellung, dass die Incentivierung bei der PRO-Erhebung ausschließlich für die teilnehmenden Zentren gilt, ist die Auflage erfüllt. Allerdings wurden im Rapid Report A25-13 „Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ [15] u. a. Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Motivation der teilnehmenden Zentren sowie Patientinnen und Patienten untersucht. Als Ergebnis wird, entgegen der Ausführung in A24-38 [11], zur Vermeidung fehlender Werte neben anderen Maßnahmen, auch der Einsatz materieller Anreize in Form finanzieller Zuwendungen (Geschenkgutscheine) oder Sachprämien an die Patientinnen und Patienten als im Rahmen einer AbD umsetzbare Maßnahme empfohlen. Sofern die Rücklaufquoten bei den PRO-Fragebögen nicht ausreichend sind, kann der pU also prüfen, die Incentivierung auf Patienten auszuweiten.

### **2.1.3 Datenquelle: Source Data Verification**

#### **Auflage des G-BA**

Eine 100%ige Source Data Verification für das Datenfeld „Patient nimmt an AbD teil und erfüllt alle notwendigen Einschlusskriterien sowie keines der Ausschlusskriterien“ ist in Bezug auf alle im Studienprotokoll definierte Ein- und Ausschlusskriterien durch den pharmazeutischen Unternehmer sicherzustellen.

Die geplante Festlegung von anlassbezogenen Monitoring Visiten bei 4 Zentren ist nicht nachvollziehbar und entsprechend anzupassen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass für das Datenfeld „Patient nimmt an AbD teil und erfüllt alle notwendigen Einschlusskriterien sowie keines der Ausschlusskriterien“ eine Source Data Verification zu 100 % erfolgt.

In den Studienunterlagen wird angegeben, dass bei ungefähr 15 % der Zentren (entspricht ca. 4 Zentren) eine anlassbezogene Monitoring Visite notwendig sein könnte. Die tatsächliche

Anzahl anlassbezogener Monitoring Visiten werde sich jedoch aus den laufenden Datenreviews ergeben.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht.

#### **2.1.4 Datenquelle / Studiendesign: Confounder**

##### **Auflage des G-BA**

Der Ausschluss von potenziell relevanten Confoundern ist in den Studienunterlagen inhaltlich zu begründen.

Die fehlende Erhebung von als relevant eingestuften Confoundern ist in den Studienunterlagen als Unsicherheit zu adressieren und die Berücksichtigung bei der Ergebnisinterpretation zu beschreiben.

##### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Der pU adressiert die Auflage den Ausschluss potenziell relevanter Confounder zu begründen nicht und nimmt diesbezüglich keine Anpassungen an den Studienunterlagen vor.

In den Studienunterlagen ist ergänzt, dass die Unsicherheit im Falle unvollständiger Daten und unzureichender Berücksichtigung der Confounder diskutiert und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wird.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Da der pU den Ausschluss potenziell relevanter Confounder weiterhin nicht begründet, ist dieser Teil der Auflage nicht erfüllt. Wie in der vorherigen Prüfung der Studienunterlagen (A24-38 [11]) beschrieben, werden bei der Einstufung von Confoundern als „nicht wichtig“ teilweise Ausschlussgründe genannt, die in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 01.02.2024 [16] als nicht ausreichend aufgeführt sind. Für potenziell relevante Confounder, die ohne inhaltliche Begründung ausgeschlossen wurden, kann nicht eingeschätzt werden, inwiefern sie für die AbD relevant sind. Das Confounderset ist daher potenziell unvollständig. Der Ausschluss von potenziellen Confoundern ohne adäquate Begründung ist nicht sachgerecht. Diese müssen erhoben und in der Auswertung berücksichtigt werden, um eine adäquate Confounderadjustierung zu gewährleisten. Dies gilt auch für die erneute Nutzenbewertung. Daraus folgt, dass der pU für die Faktoren, die nicht bereits im DHR erfasst werden (siehe A24-38 [11]), nicht adäquat adjustieren kann.

Die Ergänzung des pU, dass die Unsicherheit im Falle unvollständiger Daten und unzureichender Berücksichtigung der Confounder diskutiert und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wird, bezieht sich auf die bereits im Modell berücksichtigten

Confounder. Die fehlende Erhebung von als relevant eingestuften Confoundern (bei fehlendem adäquatem Ausschlussgrund) wird hingegen nicht adressiert und somit ist die Auflage insgesamt nicht erfüllt.

### **2.1.5 Studiendesign: Abbruchkriterien**

#### **Auflage des G-BA**

In den Studienunterlagen sind Angaben zu spezifischen Abbruchkriterien zu ergänzen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurden folgende 2 Abbruchkriterien ergänzt, die ab der 2. Zwischenanalyse angewandt und inklusive einer Empfehlung zur Fortführung oder zum Abbruch der Studie vorgelegt werden:

- 1) In jedem Behandlungsarm beträgt die Anzahl an Patienten mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 1 Jahr mindestens 50 % der zum Zeitpunkt der finalen Analyse erwarteten Patientenzahl.
- 2) Bei allen Wirksamkeitsendpunkten liegt die Anzahl der zum Zeitpunkt der finalen Analyse erwarteten Patienten unter 75 % der laut aktualisierter Fallzahlplanung benötigten Patientenzahl.

Laut pU soll mit dem 1. Kriterium die Robustheit der Ergebnisse der Zwischenanalysen sichergestellt werden, die für die erneute Fallzahlschätzung und die anschließende Machbarkeitsbeurteilung herangezogen werden. Das 2. Kriterium soll gewährleisten, dass die Studie nur dann abgebrochen wird, wenn relevante Ergebnisse für die erneute Nutzenbewertung unwahrscheinlich sind.

Wenn beide Kriterien erfüllt sind, soll der Abbruch der Studie vorgeschlagen werden, es sein denn, es wird davon ausgegangen, dass die Rekrutierung im restlichen Rekrutierungszeitraum deutlich zunimmt.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Der pU hat entsprechend der Auflage des G-BA Kriterien für den Studienabbruch definiert, jedoch kann aufgrund von Unklarheiten keine abschließende Beurteilung vorgenommen werden.

Das Kriterium 1 muss dahin gehend präzisiert werden, wie mit der Studie verfahren wird, wenn das Kriterium nicht erfüllt ist. Es ist zudem unklar, wie die erwarteten Patientenzahlen zum Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse konkret berechnet werden sollen. Daher kann auch das 2. Kriterium nicht abschließend beurteilt werden. Zudem fehlt für das Kriterium von 75 % eine Begründung. Es ist anzumerken, dass Kriterium 1 nicht für alle Endpunkte gleichermaßen von

Relevanz ist, was bei der Entscheidung zum Studienabbruch entsprechend berücksichtigt werden muss. Die Kriterien für den Studienabbruch sind insgesamt zu überarbeiten.

### **2.1.6 Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen**

#### **Auflage des G-BA**

Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der gesamten Kontrollgruppe ist zu ergänzen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde die Sensitivitätsanalyse dahingehend angepasst, dass die gesamte Kontrollgruppe berücksichtigt wird.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

### **2.1.7 Auswertung der Daten: Confounder-Adjustierung**

#### **Auflage des G-BA**

Die Beschreibung der jeweiligen Patientenpopulation (gesamt, in die Analyse eingeschlossen, aus der Analyse ausgeschlossen) sollte auf den Baselinecharakteristika beruhen und nicht nur auf den Confoundern. Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass neben den Confoundern auch die Baselinecharakteristika zur Beschreibung der jeweiligen Patientenpopulation herangezogen werden sollen.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

### **2.1.8 Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze**

#### **Auflage des G-BA**

Im Studienprotokoll und SAP ist unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Studiendesigns festzulegen, dass für die Auswertung und Ergebnisinterpretation der Daten eine verschobene Hypothesengrenze von 0,2 bis 0,5 in Abhängigkeit der Qualität der Datenerhebung und -auswertung herangezogen wird. Zudem ist im Studienprotokoll und SAP ein Abschnitt zu ergänzen, welcher die Ergebnisinterpretation der Daten unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Studiendesigns und unter Verwendung einer entsprechenden verschobenen Hypothesengrenze (im Bereich zwischen 0,2 bis 0,5) thematisiert.

## **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen ist ein Abschnitt ergänzt, in dem festgelegt wird, dass sowohl für die Auswertung der Daten als auch die Ergebnisinterpretation eine verschobene Hypothesengrenze von 0,2 bis 0,5 verwendet werden soll, wobei die genaue Grenze von der Datenqualität und der jeweiligen Analyse abhängt.

Weiterhin sollen Ergebnisse auch mittels eines alternativen Ansatzes interpretiert werden, welchen der pU als dramatischen Effekt ansieht. Hierbei verwendet der pU eine Standard-Nullhypothese für das relative Risiko von 1, die beobachtete Effektschätzung soll im Bereich von 0,2 bis 0,5 liegen und zu einem Signifikanzniveau von 1 % statistisch signifikant sein.

## **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vorgenommenen Ergänzungen sind zum Großteil sachgerecht. Lediglich die Grenzen eines dramatischen Effektes weichen von der Definition, welche im Rahmen der Nutzenbewertung verwendet wird, ab. Laut Methodenpapier des IQWiG [17] gilt ein Effekt als dramatisch, wenn er auf dem Signifikanzniveau von 1 % signifikant ist und das beobachtete relative Risiko wenigstens 0,2 oder größer ist. Es wird empfohlen eine entsprechende Änderung in den Studienunterlagen vorzunehmen.

Im Rapid Report A19-43 [18] wurde für den Schwellenwert der verschobenen Nullhypothese ein Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen) festgelegt. Einen wissenschaftlichen Standard, wie groß dieser Schwellenwert sein sollte, gibt es derzeit nicht [15]. Vor dem Hintergrund der im Rahmen des Rapid Reports A25-13 [15] beschriebenen methodischen Weiterentwicklungen erscheint es inzwischen angezeigt, sich in einem nächsten Schritt einer Überprüfung der im Rapid Report A19-43 festgesetzten Schwelle anzunehmen. Davon unbenommen ergibt sich die konkrete Schwelle jedoch jeweils 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 unterschiedlicher Verzerrungsrichtungen für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

### **2.1.9 Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen**

#### **Auflage des G-BA**

Für die Subgruppenanalyse der Faktoren Gelenkstatus und annualisierten Blutungsrate (ABR) 12 Monate vor Studieneinschluss ist jeweils ein inhaltlich begründeter Trennwert a priori festzulegen, der nicht von den Ergebnissen der Studie abhängt.

Die Subgruppenanalyse zum Adeno-assoziiertes-Virus-vom-Serotyp-5(AAV5)-Antikörper ist verzichtbar und daher zu streichen.

## **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurden die geplanten Subgruppenanalysen zum Gelenkstatus, zur ABR 12 Monate vor Studieneinschluss und zum AAV5-Antikörper gestrichen.

## **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht.

### **2.2 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen**

Im Folgenden wird auf einzelne Änderungen eingegangen, die bei der Prüfung der Studienunterlagen aufgefallen sind und die über die in den Beschlüssen geforderten Anpassungen hinaus gehen. Es ist zu beachten, dass keine systematische Prüfung des Studienprotokolls oder des SAP über die Auflagen des G-BA hinaus erfolgt ist.

#### **Beobachtungsstart für Endpunkte zu Blutungen und Faktor-IX-Infusionen im Interventionsarm**

##### ***In den Studienunterlagen geplantes Vorgehen***

Abweichend von den vorherigen Versionen wird in den aktuellen Studienunterlagen der Beobachtungsstart für die Endpunkte zu Blutungen und Faktor-IX-Infusionen im Interventionsarm auf Tag 21 nach der Infusion von Etranacogen Dezaparovec verschoben, also 21 Tage nach dem Indexdatum. Die Begründung ist, dass die Wirkung von Etranacogen Dezaparovec erst nach einer Karenzzeit eintrete und die Patienten ihre vorherige Therapie nicht unmittelbar nach Infusion absetzen. Für den Vergleichsarm wurde in den Studienunterlagen keine Anpassung vorgenommen, sodass die Beobachtung dieser Endpunkte im Vergleichsarm – wie ursprünglich für beide Behandlungsgruppen geplant – ab dem Indexdatum erfolgt.

##### ***Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG***

Die vorgenommenen Änderungen sind nicht sachgerecht. Grundsätzlich sollte die Auswertung für alle patientenrelevanten Endpunkte für den gesamten Studienzeitraum erfolgen. Somit muss für die Auswertung sichergestellt sein, dass Auswertungen für beide Behandlungsarme einheitlich ab dem Indexdatum durchgeführt werden. Die Änderung ist entsprechend rückgängig zu machen. Es steht dem pU frei, Sensitivitätsanalysen zu weiteren Auswertungsperioden durchzuführen.

#### **Operationalisierung der Responderanalysen**

##### ***In den Studienunterlagen geplantes Vorgehen***

Wie in der Protokollprüfung zu Version 3.0 der Studienunterlagen A24-38 [11] beschrieben, sind bei den patientenberichteten Endpunkten und der Gelenkfunktion bezüglich der Operationalisierungen von Responderanalysen die erfolgten Anpassungen konsequent

umzusetzen. In den aktuell vorliegenden Studienunterlagen (Version 4.0) hat der pU keine Anpassungen dahingehend vorgenommen. Bei der Ergänzung des Items 3 des BPI-SF wurde ebenfalls teilweise die ursprüngliche Operationalisierung angegeben.

***Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG***

Auch in Version 4.0 der Studienunterlagen ist weiterhin teilweise noch die ursprüngliche, nicht sinnvoll interpretierbare Operationalisierung eines Responders enthalten: Ein Patient, der mindestens 2-mal eine Veränderung im Score um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline aufweist. Passagen, die noch die ursprüngliche Responderdefinition enthalten, sind entsprechend zu überarbeiten.

### 2.3 Zusammenfassung und Fazit

Der pU hat die Auflagen zwar größtenteils, aber nicht vollständig umgesetzt. Folgende Auflagen wurden nicht umgesetzt:

- Der Ausschluss von potenziell relevanten Confoundern ist in den Studienunterlagen inhaltlich zu begründen. Die fehlende Erhebung von als relevant eingestuften Confoundern (bei fehlendem adäquatem Ausschlussgrund) ist in den Studienunterlagen als Unsicherheit zu adressieren und die Berücksichtigung bei der Ergebnisinterpretation zu beschreiben (siehe Abschnitt 2.1.4).
- Die Kriterien für den Studienabbruch sind zu überarbeiten (siehe Abschnitt 2.1.5).

Weiterer Anpassungsbedarf der Studienunterlagen ergibt sich bei den folgenden Punkten (siehe Abschnitt 2.2):

- Die Verschiebung des Beobachtungsstarts für die Endpunkte zu Blutungen und Faktor-IX-Infusionen im Interventionsarm auf Tag 21 nach der Infusion von Etranacogen Dezaparvovec ist rückgängig zu machen.
- Die in Version 3.0 der Studienunterlagen erfolgten Anpassungen der Operationalisierung der Responderanalysen bei den patientenberichteten Endpunkten und der Gelenkfunktion sind konsequent in den Studienunterlagen umzusetzen.

### 3 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Etranacogen Dezaparvec (Hämophilie B) - Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6010/2023-05-12\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvec\\_2022-AbD-005\\_Forderung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6010/2023-05-12_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvec_2022-AbD-005_Forderung_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Etranacogen Dezaparvec (Hämophilie B) - Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9494/2023-05-12\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvec\\_2022-AbD-005\\_Forderung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9494/2023-05-12_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvec_2022-AbD-005_Forderung_TrG.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etranacogen Dezaparvec (Hämophilie B) – Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-83\\_etranacogen-dezaparvec-haemophilie-b\\_abd-konzept\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-83_etranacogen-dezaparvec-haemophilie-b_abd-konzept_v1-1.pdf).
4. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparvec (Hemgenix) and prophylactic Factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non-interventional study mandated by GBA; Study Protocol [online]. 2023 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10214/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvec\\_2022-AbD-005\\_Studienunterlagen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10214/2024-02-01_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvec_2022-AbD-005_Studienunterlagen.pdf).
5. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparvec (Hemgenix) and prophylactic Factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors: a prospective, non-interventional study mandated by GBA; Statistical Analysis Plan (SAP) [online]. 2023 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10214/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvec\\_2022-AbD-005\\_Studienunterlagen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10214/2024-02-01_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvec_2022-AbD-005_Studienunterlagen.pdf).
6. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparvec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non-interventional study mandated by GBA; study CSL222\_5002; Study Protocol; Protocol Version: v2.0 [unveröffentlicht]. 2024.

7. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors: a prospective, non interventional study mandated by GBA; study CSL222\_5002; Statistical Analysis Plan (SAP); Version: v2.0 [unveröffentlicht]. 2024.

8. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non interventional study mandated by GBA; study CSL222\_5002; Study Protocol; Version v3.0 [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10667/2024-07-18\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvovec\\_2022-AbD-005\\_Studienunterlagen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10667/2024-07-18_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_2022-AbD-005_Studienunterlagen.pdf).

9. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non interventional study mandated by GBA; study CSL222\_5002; Statistical Analysis Plan (SAP); Version: v3.0 [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10667/2024-07-18\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvovec\\_2022-AbD-005\\_Studienunterlagen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10667/2024-07-18_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_2022-AbD-005_Studienunterlagen.pdf).

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0); 2. Addendum zum Projekt A22-83 [online]. 2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-99>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 3. Addendum zum Projekt A22-83 [online]. 2024 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-38>.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B); Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6726/2024-07-18\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvovec\\_2022-AbD-005\\_Feststellung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6726/2024-07-18_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_2022-AbD-005_Feststellung.pdf).

13. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparovec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non interventional study mandated by GBA; study CSL222\_5002; Study Protocol; Protocol Version: v4.0 [online]. 2026. URL: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/4>.
14. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparovec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non interventional study mandated by GBA; study CSL222\_5002; Statistical Analysis Plan (SAP); Version: v4.0 [online]. 2026. URL: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/4>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-13>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Etranacogen Dezaparovec (Hämophilie B) - Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2024 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10202/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparovec\\_2022-AbD-005\\_Feststellung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10202/2024-02-01_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparovec_2022-AbD-005_Feststellung_TrG.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: [https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden\\_V8.0](https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0).
18. 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: 07.04.2026]. 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).