



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buch Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B)
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 12. Mai 2023

Inhalt

A.	Beschreibung des Verfahrensablaufs.....	2
B.	Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....	3
C.	Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....	4
1.	Konzept des IQWiG	4
2.	Dokumentation des Beteiligungsverfahrens	4
2.1.	Unterlagen des Beteiligungsverfahrens	6
2.2.	Übersicht der Beteiligungen.....	13
2.3.	Wortprotokoll des Fachaustausches	16
2.4.	Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)	33
D.	Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	44
1.	Rechtsgrundlage	44
2.	Eckpunkte der Entscheidung	44
3.	Bürokratiekostenermittlung	54
4.	Verfahrensablauf	54
5.	Beschluss	57
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	66
E.	Anhang der Zusammenfassende Dokumentation	72

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG EGL AG AbD	9. Juni 2022 18. Juli 2022	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2022	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	13. Januar 2023	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	16. Januar 2023	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	13. Februar 2023	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	2. März 2023	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2023	Durchführung Fachaustausch
AG AbD	20. März 2023 6. April 2023 17. April 2023	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	12. Mai 2023	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Etranacogen Dezaparvec. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), an der Beratung beteiligt, die Informationen liefern konnte, die relevante Hinweise auf bestehende Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvec enthalten haben.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 26. Juli 2022 einen Beschlusssentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparvec gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 13. Januar 2023 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden die sachverständigen Stellen gemäß § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie zu dem Konzept des IQWiG (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) schriftlich zu äußern. Weiterhin wurde den sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V die Gelegenheit gegeben, sich in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses zur Erstellung des Konzeptes an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu beteiligen.

Zu diesem Zweck wurden das Konzept des IQWiG den sachverständigen Stellen zugesendet.

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
BioMarin Deutschland GmbH	Westerbachstraße 28	61476 Kronberg/Ts.
Pfizer Pharma GmbH	Linkstrasse 10	10785 Berlin
Bayer Vital GmbH	Kaiser-Wilhelm-Allee 70	51368 Leverkusen
Roche Pharma AG	Emil-Barell-Straße 1	79639 Grenzach-Wyhlen

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Spark Therapeutics	3737 Market St Ste 1300	19104 Philadelphia USA
CSL Behring GmbH	Philipp-Reis-Str. 2	65795 Hattersheim
UniQure biopharma B.V.	Paasheuvelweg 25a	1105 BP Amsterdam Niederlande
Freeline Therapeutics GmbH	Fraunhoferstr. 9	82152 Planegg
Deutsches Hämophileregister (DHR)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD)	Lindwurmstr. 4; Josef-Schneider-Straße 2	80337 München; 97080 Würzburg
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	Cours Saint Michel 30	1040 Brüssel Belgium
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	1425, boul. René Levesque Ouest Bureau 1200	Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
World Federation of Hemophilia World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	1425, boul. René Levesque Ouest Bureau 1200	Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
PedNet Registry	Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Hauerschen Kinderspital: Lindwurmstr. 4	80337 München
	Universitätsklinikum Frankfurt: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Theodor-Stern-Kai 7	60590 Frankfurt am Main

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:
Dr. Annelie Blumrich
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Blu/ jg

Datum:
16. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7
und 8 SGB V

per E-Mail

Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V 2022-AbD-005 Etranacogene dezaparovec zur Behandlung der Hämophilie B

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Etranacogene dezaparovec zur Behandlung der Hämophilie B einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

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:

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin· GKV Spitzenverband, Berlin·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin· Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Etranacogene dezaparvec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsene mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an der Konzepterstellung übermitteln wir Ihnen hiermit das vom IQWiG erstellte Konzept und möchten Ihnen gerne die Gelegenheit geben, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie dem Konzept des IQWiG bis zum

13. Februar 2023

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre schriftlichen Äußerungen, für die es keine spezifische Vorlage gibt und die frei gestaltet werden kann, einschließlich der referenzierten Literatur, reichen Sie bitte bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V ein:

<https://extern.portal.g-ba.de/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „Etranacogene dezaparvec – SN-V zur Forderung einer AbD“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

oder per Post (z. B. per CD/DVD) möglich:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

Ihre schriftliche Äußerung ist als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien einzureichen.

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **6. März 2023** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Berlin, den 16. Januar 2023

Mit freundlichen Grüßen

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 14. Februar 2023 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8
SGB V

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.d

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Blu/jg

Datum:
14. Februar 2023

**Fachaustausch zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V
2022-AbD-005 Etranacogene Dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B**

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 5. Kapitel § 57 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses können die in das Verfahren eingebundenen, sachverständigen Stellen neben einer schriftlichen Beteiligung auch in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zur Erstellung des Konzeptes beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

Beteiligungsverfahrens an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):

- Etranacogene Dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 6. März 2023
um 13.30 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist der pharmazeutische Unternehmer von Etranacogene Dezaparvovec, CSL Behring, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Bitte teilen Sie uns bis zum 23. Februar 2023 per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Voraussetzung für die Teilnahme an dem Fachaustausch ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3. Die Offenlegungserklärung muss im Original zum Fachaustausch vorliegen.

Bitte beachten Sie, dass der Fachaustausch in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	nein	nicht zutreffend
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	nein	nicht zutreffend
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	nein	nicht zutreffend
CSL Behring GmbH	ja	13.02.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	ja	10.02.2023
Roche Pharma AG	ja	03.02.2023
Bayer Vital GmbH	ja	10.02.2023
BioMarin Deutschland GmbH	ja	13.02.2023
Pfizer Pharma GmbH	ja	13.02.2023
Spark Therapeutics	nein	nicht zutreffend
UniQure biopharma B.V.	nein	nicht zutreffend
Freeline Therapeutics GmbH	nein	nicht zutreffend
Deutsches Hämophileregister (DHR)	ja	14.02.2023
German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD)	ja	15.02.2023
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	nein	nicht zutreffend
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	nein	nicht zutreffend
World Federation of Hemophilia World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	nein	nicht zutreffend
PedNet Registry	nein	nicht zutreffend

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
CSL Behring GmbH	Herr Neudörfer; Herr PD Dr. Gromer; Herr Dr. Schwenke; Herr Jülich
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	Frau Schüssler-Lenz; Frau Rau
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herr Prof. Dr. Rascher; Frau PD Dr. Dathe
Roche Pharma AG	Frau Dr. Bayer; Herr Dr. Flacke
Bayer Vital GmbH	Frau Dr. Caruso; Frau El Hadouchi
BioMarin Deutschland GmbH	Frau Dr. Reichert; Frau Kruiskamp
Pfizer Pharma GmbH	Herr Leverkus; Herr Dr. Rauchensteiner
Deutsches Hämophileregister (DHR)	Frau Dr. Keipert
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)	Herr Prof. Dr. Wörmann
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH)	Herr Prof. Dr. Oldenburg; Herr Prof. Dr. Miesbach
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)	Herr PD Dr. Rühl; Herr Prof. Dr. Eichler

2.2.3 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Paul - Ehrlich - Institut (PEI) – nicht zutreffend						
CSL Behring GmbH						
Herr Neudörfer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr PD Dr. Gromer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Jülich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Rascher	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Frau PD Dr. Dathe	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Bayer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Flacke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Frau Dr. Caruso	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau El Hadouchi	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Herr Leverkus	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Rauchensteiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BioMarin Deutschland GmbH						
Frau Dr. Reichert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kruiskamp	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsches Hämophilieregister (DHR)						
Frau Dr. Keipert	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)						
Herr Dr. Prof. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH)						
Herr Prof. Dr. Oldenburg	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Miesbach	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)						
Herr PD Dr. Rühl	ja	nein	nein	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Eichler	nein	ja	ja	ja	ja	nein

Mündliche Anhörung

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für
eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a
Absatz 3b SGB V: Fachaustausch
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Etranacogen Dezaparvovec

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. März 2023
von 13:30 Uhr bis 14:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **CSL Behring GmbH (CSL)**:

Herr Neudoerfer

Herr PD Dr. Gromer

Herr Dr. Schwenke

Herr Jülich

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Frau PD Dr. Dathe

Angemeldete Teilnehmende für das **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**:

Frau Schüssler-Lenz

Frau Rau

Angemeldete Teilnehmende für das **Deutsche Hämophileregister (DHR)**:

Frau Dr. Keipert

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH)**:

Herr Prof. Dr. Oldenburg

Herr Prof. Dr. Miesbach

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. (DGTI)**:

Herr PD Dr. Rühl

Herr Prof. Dr. Eichler

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Dr. Bayer

Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bayer Vital GmbH (Bayer Vital)**:

Frau Dr. Caruso

Frau El Hadouchi

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BioMarin Deutschland GmbH (BioMarin)**:

Frau Dr. Reichert

Frau Kruiskamp-Kuls

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Herr Leverkus

Herr Dr. Rauchensteiner

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu unserem Fachaustausch im Vorfeld der Implementation einer möglichen anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Hemgenix, indiziert zur Behandlung von schwerer bis mittelschwerer Hämophilie B, angeborener Faktor-IX-Mangel, bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte. Wir haben im Rahmen der Vorbereitung dieses Fachaustausches Stellungnahmen vom betroffenen pharmazeutischen Unternehmer – das ist CSL Behring GmbH –, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, vom Deutschen Hämophileregister und von der German Pediatric Hemophilia Research Database, von BioMarin Deutschland, von Bayer Vital GmbH, von Roche Pharma und von Pfizer GmbH bekommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch hier wieder Wortprotokoll führen. Für CSL Behring sind Herr Neudoerfer, Herr PD Dr. Gromer, Herr Dr. Schwenke und Herr Jülich zugeschaltet, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. Herr Professor Oldenburg und Herr Professor Miesbach, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Herr PD Dr. Rühl und Herr Professor Eichler, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Rascher und Frau PD Dr. Dathe, für das PEI Frau Schüssler-Lenz – Frau Rau für das PEI ist nicht zugeschaltet; Fragezeichen –, für das DHR Frau Dr. Keipert, für Roche Herr Dr. Flacke – Frau Dr. Bayer ist nicht zugeschaltet; Fragezeichen –, für Bayer Vital Frau Dr. Caruso und Frau El Hadouchi, für BioMarin Frau Dr. Reichert und Frau Kruiskamp-Kuls sowie für Pfizer Herr Leverkus und Herr Dr. Rauchensteiner. Frau Bayer ist mittlerweile auch da; dann haben wir sie alle da.

Dann gebe ich zunächst dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführend seine Bemerkungen zu machen, und dann werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde und in die Details eintreten. Wer möchte für CSL Behring einführen? – Ich sehe im Chat noch nichts. – Probieren wir es mal. Heute Morgen hat es gehalten, jetzt haben wir gar nichts, das ist so das Kontrastprogramm. Man sollte einfach durchmachen. – Kann das sonst jemand machen? – Wir hören nichts. –

(Herr Neudoerfer (CSL): Hören Sie mich jetzt?)

– Jetzt, jawohl; wunderbar.

Herr Neudoerfer (CSL): Wo waren wir gewesen? Ich habe nämlich nichts gehört. Können Sie bitte den letzten Satz noch mal sagen, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte Ihnen die Möglichkeit gegeben, einleitend Ihre Stellungnahme abzugeben.

Herr Neudoerfer (CSL): Natürlich, das mache ich jetzt sofort. Guten Tag, Herr Professor Hecken! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich heiße Stefan Neudoerfer und bin bei CSL Behring verantwortlich für den Bereich Market Access und Pricing in Europa.

Zunächst möchte ich mein Team vorstellen. Herr Fabian Jülich ist Senior Market Access Manager bei CSL Behring Deutschland, Herr Stefan Gromer ist Senior Medical Affairs Manager, ebenfalls in der deutschen Organisation, und Herr Schwenke unterstützt uns in methodischen und statistischen Fragen.

Wir sprechen heute über eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Gentherapie Etranacogen Dezaparvovec im Anwendungsgebiet Hämophilie B, die seit dem 20. Februar 2023 in Europa zugelassen ist. Aus unserer Sicht gibt es zwei zentrale Fragen für den heutigen Austausch: Erstens. Liegt ausreichende Evidenz vor, um den Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparvovec bewerten zu können? Zweitens. Wenn entschieden werden sollte, eine AbD durchzuführen, wie wäre diese praktisch umsetzbar?

Zum ersten Punkt der aus unserer Sicht ausreichenden Evidenz und damit zum intraindividuellen Vergleich der Hope-B-Studie: Wir sehen die Evidenz aus diesem Vergleich als wichtig für die Bewertung und zugleich als adäquat an. Ich möchte im Folgenden hervorheben, warum dieser spezielle intraindividuelle Vergleich anders als die bisher durchgeführten ist.

Die Gründe liegen in Folgendem: Erstens. Die hier vorliegende Erkrankung ist ideal für diese Art Vergleich. Zweitens. Patienten mit Hämophilie B haben einen genetisch bedingten Faktor-IX-Mangel. Drittens. Die Erkrankung ist chronisch und ändert sich nicht. Es gibt per se keine Progression oder Verbesserung. Viertens. Die Patienten müssen behandelt werden, entweder durch Faktor-IX-Prophylaxe oder durch eine Gentherapie. Fünftens. Der Zustand der Patienten nach Absetzen der Faktor-IX-Exposition ist der gleiche wie vor der Exposition. Aus diesen Gründen ist der intraindividuelle Vergleich genau in dieser Indikation aussagekräftig und auch sinnvoll interpretierbar.

Ich möchte hervorheben, dass die Erhebung der Daten in standardisierter Form erfolgte; genau das wurde in der HOPE-B-Studie gemacht. Die Endpunkte wurden in der Lead-in-Phase mit Standardprophylaxe genauso erhoben wie in der Phase nach Einsatz der Gentherapie. Da die Patienten eine stabile, durch Faktor-IX-Substitution nicht veränderliche Erkrankung haben, ändert sich der Gesundheitszustand der Patienten durch die Faktor-IX-Gabe per se nicht. Im Gegensatz zu anderen Anwendungsgebieten ist man hier in der seltenen Situation, dass bei einem Crossover der Zustand der Patienten gleichbleibt und der Behandlungseffekt direkt geschätzt werden kann, ohne Abstriche.

Um es noch einmal deutlich zu sagen: Der Zustand des Patienten zu Beginn der Faktor-IX-Gabe und der Zustand des Patienten zu Beginn der Gentherapie ist identisch. Mit der dafür erforderlichen und hier praktisch umgesetzten standardisierten Erhebung der patientenrelevanten Endpunkte in der Phase der Faktor-IX-Gabe wie auch in der Phase der Gentherapie kann ein bewertbarer intraindividueller Vergleich durchgeführt und bewertet werden.

Ich möchte hier auch noch einmal betonen, dass die standardisierte Erhebung der Endpunkte in beiden Phasen über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen erfolgte. Das ist ebenfalls wichtig für die Bewertung einer Therapie einer chronischen Erkrankung.

Zusammenfassend sehen wir zur ersten Fragestellung also die klare Bewertbarkeit der verfügbaren Evidenz für Etranacogen Dezaparvovec.

Kommen wir nun zum zweiten Punkt, der Realisierbarkeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung. Das IQWiG schlägt einen Parallelgruppenvergleich im Rahmen des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) vor, sieht es hierbei aber als zwingende Voraussetzung an, dass zusätzliche Daten aus europäischen Registern mit einbezogen werden. Hierzu hat das IQWiG ein Konzept vorgeschlagen, das wir in vielen Punkten für so nicht durchführbar halten.

Erstens. Im DHR müsste eine Reihe von Limitationen behoben werden. Das wären beispielsweise verpflichtende Datenfelder, einheitliche Erhebungszeitpunkte, weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität und Erweiterung der Patienten in Einzelmeldungen. Diese Punkte müssten zuerst einmal umgesetzt sein, um die Daten für eine AbD nutzen zu können. Wir sehen das prinzipiell als möglich an. Wie schnell diese Umsetzung erfolgen kann, muss das DHR erläutern.

Zweitens. Der Stichprobenumfang, wie vom IQWiG berechnet, ist nicht die Anzahl der im Register rekrutierten Patienten, sondern die Mindestzahl an Patienten, die in die finale Auswertung eingehen müssen. Das heißt, es müssen deutlich mehr Patienten im DHR rekrutiert werden, um die Mindestzahl an vergleichbaren, das heißt also gematchten Patienten zu erreichen. Weitere Gründe für nicht auswertbare Patienten sind zum Beispiel fehlende Werte zu wichtigen Parametern oder Endpunkten.

Ein Parallelgruppendesign braucht einen hohen Stichprobenumfang, der allein durch das DHR nicht gedeckt werden kann. Wie in der Stellungnahme beschrieben, ist die Hinzunahme

europäischer Register aus unserer Sicht keine realistisch umsetzbare Option. Im Kern hat CSL Behring keinen Einfluss auf die Art und die Qualität der Datenerhebung in Registern. Zudem sehen wir es als unwahrscheinlich an, dass ausländische Register die komplexe deutsche AMNOG-Methodik übernehmen. Zudem wird nicht in allen Märkten Etranacogen Dezaparovec ab Zulassung verfügbar sein. Das liegt bekannterweise an nicht einheitlichen Bewertungs- und Erstattungsprozessen in Europa.

Drittens das Matching. Wir haben schon in der Erörterung zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der Hämophilie A gehört, dass die Patienten, die sich für eine Gentherapie entscheiden und die für diese Therapie geeignet sind, eine deutlich andere Population sind als Patienten, die für eine Gentherapie nicht infrage kommen bzw. die aus anderen Gründen ablehnen und daher weiterhin eine Standardprophylaxe bekommen. Für ein Matching ist eine relevante Überlappung der Populationen notwendig. Es muss grundsätzlich eine gewisse Strukturgleichheit vorliegen. Diese Voraussetzung liegt in unserem Anwendungsgebiet der Hämophilie B nicht vor. Dadurch ist es fraglich, ob die anzunehmenden deutlichen strukturellen Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen durch ein Matching überhaupt kompensiert werden können. Ein entsprechendes Matching würde die erforderliche Anzahl zu rekrutierender Patienten deutlich erhöhen, was die Realisierbarkeit weiter reduzierte.

Ich möchte mein Eingangsstatement zum Schluss mit einem konstruktiven Lösungsvorschlag abrunden. Eine Alternative zum Konzept des vom IQWiG vorgeschlagenen Parallelgruppenvergleichs könnte es sein, die anwendungsbegleitenden Daten im DHR in Sequenz zu erheben, so wie in der HOPE-B-Studie als Vorher-Nachher-Vergleich. Dabei würden die Patienten in der Phase, in der sie die Entscheidung für oder gegen die Gentherapie erwägen, bereits Daten in standardisierter Form berichten. Bei den Patienten, die sich dann für die Gentherapie entscheiden, lägen Daten für die Vorher-Phase vor, in der sie die Standardtherapie mit Faktor-Präparaten erhalten.

Dabei würde man viele Hindernisse des IQWiG-Konzepts aus dem Weg räumen können: Man kann mit der Erhebung der Daten beginnen, sobald das DHR die erforderlichen Anpassungen an die Datenerhebung implementiert hat; der Stichprobenumfang kann klein gehalten werden. Es besteht keine Notwendigkeit des Matchings, da jeder Patient als je eigene Kontrollgruppe in die Analyse aufgenommen wird. Die Confounder sind zwangsläufig balanciert. Aus dem intraindividuellen Vergleich resultiert die Streuung der Daten, da die Variabilität zwischen den Patienten im Zwei-Gruppen-Vergleich wegfällt. Man braucht keine zwei Gruppen, sondern nur eine mit der Sequenz Standardtherapie mit Faktor-Präparaten, gefolgt von Etranacogen Dezaparovec. Man müsste keine Daten aus europäischen Registern hinzuziehen.

Zusammenfassend: Eine anwendungsbegleitende Datenerhebung im Zwei-Gruppen-Vergleich, wie sie das IQWiG in seinem Konzept vorschlägt, sehen wir als nicht umsetzbar an. Eine Alternative kann sein, die Daten im DHR-Register analog zur Systematik der HOPE-B-Studie zu erheben, also zuerst Daten von Patienten unter Standardtherapie zu erheben und anschließend die Datenerhebung fortzuführen, wenn die Patienten Etranacogen Dezaparovec erhalten. Der Gentherapie-Patient wäre dabei wieder seine eigene Kontrollgruppe. Viele der genannten Hindernisse für die Umsetzbarkeit des Konzepts könnten damit behoben werden. Eine solche Erhebung wäre dann strukturell vergleichbar mit dem Ansatz in der HOPE-B-Studie, in der die Daten im Rahmen einer klinischen Studie erhoben wurden.

Wir sind überzeugt, dass die Evidenz aus der HOPE-B-Studie mit dem intraindividuellen Vergleich belastbar sowie gut interpretierbar und bewertbar ist, um den Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparovec quantifizieren zu können.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Neudoerfer, für diese Einführung. – Ich frage mal: Gibt es schon erste Fragen von den Bänken oder vom IQWiG? Ansonsten würde ich den Fachgesellschaften und der AkdÄ zunächst noch die Möglichkeit geben, eine Stellungnahme abzugeben. Wenn es von den Bänken Fragen geben sollte, dann bitte ich jetzt im Chat etwas zu schreiben. – Das sehe ich im Augenblick nicht.

Dann werde ich einfach in der Reihenfolge aufrufen, in der ich eben die Anwesenheit kontrolliert habe. Für die GTH Herr Oldenburg oder Herr Miesbach: Könnten Sie Ihre Sicht der Dinge darstellen? – Bitte schön, Herr Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich kann gerne beginnen, Herr Hecken. – Bezüglich der Fallzahlschätzung möchte ich noch ergänzen, dass wir im Deutschen Hämophilieregister etwa 600 Hämophilie-B-Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie registriert haben, in der Einzelfallmeldung, wie auch vom IQWiG angegeben, etwa 250 Patienten. Davon müsste man meines Erachtens noch den Kinderanteil mit 25 Prozent und den Anteil der Patienten mit Lebererkrankung mit 10 Prozent abziehen, sodass dies dann etwa 400 Patienten im Register ergeben würde und mit Einzelmeldung etwa 170 Patienten. Das zeigt noch einmal, wie extrem schwierig bei dieser sehr seltenen Erkrankung die Rekrutierung der Patienten ist. Auf die notwendigen Ergänzungen des DHR bezüglich der Dateneingabe durch die Zentren möchte ich nicht weiter eingehen. Wir hatten das seinerzeit bei der Hämophilie A sehr ausführlich gemacht, und es ist jetzt auch noch einmal erwähnt worden.

Die Problematik der Confounder ist meines Erachtens ein sehr wichtiger Punkt. Wir haben bei der Hämophilie B im Vergleich zur Hämophilie A eine deutlich einheitlichere Therapielandschaft. Der weit überwiegende Anteil der Patienten ist auf drei Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit, sodass die Therapielandschaft hier einheitlicher ist. Aber wenn man jetzt überlegt, dass der Anteil der Patienten, der auf Gentherapie geht, vielleicht 10 bis 20 Prozent beträgt – gegenüber 80 bis 90 Prozent, die auf der bisher bestehenden Therapie verbleiben werden –, dann muss man sich noch einmal genau Gedanken machen, welche unterschiedlichen Charakteristika diese Kohorten haben.

Die Registereausweitung auf Europa sehe ich aufgrund der sehr unterschiedlichen Gesundheitssysteme kritisch. Da bin ich sehr unsicher, ob das eine Lösung sein wird, um die für ein Register ausreichenden Zahlen zu bekommen. Die Alternative einer Parallelstudie zu der jetzt gerade vorgeschlagenen Studie, die Vorbeobachtung unter der vorbestehenden Therapie longitudinal bei den gleichen Patienten mit der Gentherapie zu vergleichen, halte ich für einen guten Vorschlag. Es würde aber für das IQWiG durchaus einen Paradigmenwechsel darstellen, eine solche Studie dann zu akzeptieren.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Vielleicht darf ich mich kurz anschließen. Ich kann dem Beitrag von Herrn Professor Oldenburg in allen Punkten zustimmen. Der Eindruck ist ein wenig, dass der Vorschlag, der zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Bezug auf Valoctocogen Roxaparvovec, also zur Gentherapie der Hämophilie A, geäußert wurde, jetzt eins zu eins auch für die Hämophilie-B-Gentherapie übernommen werden soll. Da hatten wir die Möglichkeit, unsere Bedenken zu der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und zu verschiedenen Punkten zu äußern. Bei der Hämophilie B handelt es sich doch um eine Erkrankung, die noch einmal deutlich seltener ist als die Hämophilie A; auch die Genmutationen, die zur schweren Hämophilie B führen, sind seltener als die Genmutationen, die zur schweren Hämophilie A führen.

Zu den Limitationen für die Gentherapie insgesamt gehört zusätzlich zu den von Herrn Professor Oldenburg genannten Punkten auch noch der Zustand nach Hemmkörperbehandlung, was bei der Hämophilie B dann allerdings seltener ist, und natürlich auch das Vorhandensein von Antikörpern gegen AAV. Das ist jetzt nicht reglementiert, aber ich könnte mir vorstellen, dass der Antikörpertiter abgewartet wird und dann je nach Titergröße auch Patienten nicht behandelt werden. Es gibt die Erfahrung aus der HOPE-B-Studie, die ja eine internationale ist; aber wir haben jetzt hierzu, was deutschlandweite Daten

betrifft, eigentlich sehr wenig Evidenz, sodass hier auch noch eine gewisse Unsicherheit besteht.

Zusammengefasst: Wir können davon ausgehen, dass deutlich weniger Patienten überhaupt infrage kommen wie auch behandelt werden als bei der Gentherapie der Hämophilie A, was natürlich die vorgelegte Fallzahlschätzung sehr anspruchsvoll, wenn nicht unrealistisch erscheinen lässt.

Ich würde auch dem Vorschlag, den Herr Neudoerfer vorgelegt hat, zustimmen. Intraindividuelle Vergleiche in Ermangelung sonstiger Optionen sind mit Sicherheit ein guter Ansatz, wie auch bei anderen Indikationen durchgeführt. Ich kann nur aus der Zulassungsstudie, der HOPE-B-Studie, berichten. Das ist eine Studie, in deren Rahmen 54 Patienten behandelt wurden. Hier ist eine sorgfältige Run-in-Voruntersuchung gemacht worden, die mindestens über einen Zeitraum von sechs Monaten ging, teilweise länger. In diesem Zeitraum sind die Patienten dann auch mindestens alle zwei Monate zur Durchführung verschiedener Untersuchungen im Zentrum gewesen. Also, das sind durchaus relevante Daten, die dann auch für einen Vergleich verwendet werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann für die DGHO.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns hier seitens der Fachgesellschaften nicht zu einer eigenen Stellungnahme entschieden. Der Grund ist nicht, dass wir faul geworden sind, sondern der Grund war, dass sich fast alle Argumente, die wir in der Voranhörung zur Hämophilie A hatten, hier wiederholt hätten.

Wir müssen trotzdem darauf hinweisen, dass es ein paar relevante Änderungen gibt. Ich fange noch einmal ganz vorne an: Grundsätzlich sind wir von unserer Fachgesellschaft der Überzeugung, dass randomisierte klinische Studien der beste Standard sind. Dafür, dass aber in der Hämophilie diese Kultur von randomisierten Studien nie etabliert wurde, gab es sicherlich gute Gründe, gerade angesichts der sehr kleinen Patientenzahlen zum Zeitpunkt der Ersttherapie.

Der Punkt von unserer Seite aus, warum wir hier bezüglich des Vergleiches etwas weniger vehement sind, sind meines Erachtens drei Besonderheiten der Hämophilie B. Das eine ist: Die Krankheit ist deutlich seltener. Der zweite Punkt ist: Die Krankheitstherapie ist deutlich homogener. Das, was wir über Hämophilie A diskutiert haben, dass sich mit Emicizumab die Therapie durchaus relevant geändert und sich auch die Zahl der Patienten, die für Gentherapie infrage kommen, reduziert hat, trifft auf diese Therapie so nicht zu. Und drittens sind die Patienten mit Antikörpern wohl deutlich seltener.

Das, was wir auf der formalen Ebene unter uns auch diskutiert haben, ist: Register sind wunderbar, wenn sie funktionieren. Das ist jetzt so banal; aber das sollte auch im Protokoll stehen. Der Punkt hier ist: Wenn es nicht wahrscheinlich ist, dass es funktioniert, dann sollten wir uns das sparen. Unser Petitum ist: Wenn eben möglich, muss das deutsche Hämophilie-register so mobil sein, dass es das leisten kann. Wenn wir anfangen, in zwei und drei Register zu dokumentieren, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass wir vernünftige Daten bekommen, ausgesprochen gering. Das heißt, meine Rückfrage wäre zuallererst, ob sich das Hämophilie-register inzwischen so aufstellt, dass das möglich ist, sowohl in der Tiefe der Daten als auch in der Schnelligkeit der Ergebnisse. Bei der Umsetzung des Vorschlags für eine europaweite Erhebung haben wir ja nicht zuletzt bei den CAR-T-Zellen eine eher schmerzhaft lernerfahrung durchgemacht. Ich glaube, es ist sinnvoll, sich auf die deutschen Daten zu fokussieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Wir werden Frau Dr. Keipert gleich auch noch einmal fragen. – Jetzt habe ich Herrn Eichler oder Herrn Rühl, DGTI. Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Eichler (DGTI): Ich möchte noch ein weiteres Argument hinzufügen, warum es sinnvoll ist, eine interindividuelle Vergleichsstudie durchzuführen. Der Vergleich zur

Hämophilie A ist schon angestellt worden. Was bei der Hämophilie B mit den aktuell verwendeten halbwertszeitverlängerten Produkten tatsächlich erreicht werden kann, sind deutlich höhere Talspiegel als bei der Hämophilie A. Das heißt, wir sind in einem höheren Aktivitätsbereich, weswegen auch Blutungsereignisse bei dieser Erkrankung seltener sind, wenn die Patienten optimal eingestellt sind. Das bedeutet, dass wir interindividuell schneller und besser Unterschiede in den beiden Therapien herausbekommen, als wenn wir tatsächlich die vom IQWiG vorgeschlagene Anwendungsbeobachtung durchführten.

Ich halte es für problematisch, eine Methode zu wählen, die bei dieser Seltenheit der Erkrankung eigentlich schiefgehen muss. Was am Ende herauskäme, wäre, dass der Zusatznutzen nicht nachweisbar ist und die Patienten möglicherweise nicht in den Genuss dieser Therapie kämen, weil die Methodik des Nachweises von Zusatznutzen hier einfach nicht anwendbar ist. Das ist meine Sorge, und deswegen bin ich auch für einen pragmatischen Ansatz, wie von CSL Behring vorgeschlagen und wie von den Fachgesellschaften auch bislang unterstützt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen, Herr Dr. Rühl.

Herr PD Dr. Rühl (DGTI): Ich würde mich den Vorrednern im Wesentlichen anschließen, insbesondere dem, was Herr Professor Eichler gesagt hat. Ebenso halte ich den Vorschlag von Herrn Neudoerfer für einen guten Vorschlag. Vielleicht noch in Ergänzung: Wenn es denn zu einer Registerstudie kommen sollte, wäre dafür aus Gründen der Machbarkeit sicherlich die etablierte Struktur des Deutschen Hämophilieregisters vorteilhaft, nicht noch eine zusätzliche Struktur.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann die AkdÄ. – Bitte schön, Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Die AkdÄ hat natürlich sehr große methodische Bedenken, wenn man einen intraindividuellen Vergleich macht. Ich bin Pädiater, und wir haben sehr viel mit sehr seltenen Erkrankungen zu tun. Wir müssen jetzt langsam mal umdenken und ganz saubere Register mit patientenrelevanten Endpunkten machen. Dazu gehört auch, sozusagen Source Data Verification einzubauen, sodass die Daten kontrolliert werden. Wenn wir das haben, dann haben wir eine gute Grundlage.

Wenn dann die Register hinsichtlich der Zahl nicht ausreichen – eben ist das so angeklungen; 25 Prozent der Patienten mit Hämophilie B sind Kinder, außerdem fallen die Lebererkrankten aus –, kann man doch eigentlich sagen: Wir müssen mal unsere Methodik ändern und eine registerbasierte randomisierte Studie machen – da brauchen wir viel weniger Patienten und haben klare Daten –; denn die Firma will doch wirklich zeigen, dass ihr Produkt besser ist als die herkömmliche Therapie. Deshalb kommt man meiner Ansicht nach mit einem intraindividuellen Vergleich nicht zu dem Ergebnis, weil wir sämtliche Confounder gar nicht richtig kontrolliert haben.

Zudem ist es so, wie es auch in dem Konzept steht, dass beispielsweise ein Laborwert sagt, ob es eine mittelschwere oder schwere Hämophilie ist. Wir aber brauchen die Arzneimittel: Wie viele Präparate bekommt der Patient? Welche zusätzlichen Medikamente bekommt der Patient? Wenn wir diese Daten in Registern sammeln, dann kommen wir wirklich zu einem besseren Ergebnis hinsichtlich eines quantifizierbaren Zusatznutzens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor ich das DHR anspreche – ich nehme an, dazu wird gleich eine Frage gestellt werden –, bekommt jetzt zunächst Herr Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung das Wort.

Herr Dr. Jantschak: Ich kann mich auch noch zurückhalten, bis die Vertreter des DHR sich geäußert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Herr Vervölgyi, Sie auch? – Dann würde ich einfach Frau Keipert vorziehen. – Frau Keipert, was können Sie leisten? Sie haben ja gerade die Vorredner gehört.

Frau Dr. Keipert (DHR): Vielen Dank für die Wortbeiträge dazu. Sagen wir es einmal so: Das Deutsche Hämophileregister ist seit der Umstellung der Software tatsächlich in der Lage, auch technisch auf die Bedürfnisse angepasst zu werden, die erfüllt sein müssen, um eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu machen. Wie jetzt die Parameter im Einzelnen aussehen, die erhoben werden sollen, ob sie schon erfasst werden oder ob das Datenset angepasst werden muss, ist meines Erachtens ein Punkt, der nach der Entscheidung besprochen werden muss. Technisch, so können wir sagen, sind wir dazu in der Lage.

Was die Schnelligkeit der Ergebnisse angeht – das war ein Punkt, den Herr Wörmann auch angesprochen hatte –, ist es natürlich so, dass grundsätzlich im DHR Jahresmeldungen abgegeben werden. Das heißt, bei uns müssen die Daten immer bis zum 1. Juli des Folgejahres angegeben werden. Sie können aber tagesaktuell eingegeben werden.

Natürlich liegt es dann auch ein wenig im Ermessen, wie die Studie aufgestellt wird, zu welchen Zeitpunkten die Daten bei uns eingegeben werden. Das triggert dann natürlich auch die Möglichkeiten, zu welchen Zeitpunkten die Daten herausgegeben werden können; denn wenn keine Daten drin sind, können natürlich keine herausgegeben werden. Wenn bei uns alle vier Wochen oder alle sechs Wochen Daten eingegeben werden, machen natürlich Zwischenauswertungen auch mehr Sinn und sind dann auch möglich.

Ob sich letztendlich für den Zwei-Gruppen-Vergleich oder den intraindividuellen Vergleich entschieden wird, ist technisch für das DHR nicht relevant, weil beides möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bzw. an Herrn Schwenke. In der Stellungnahme wurde erläutert, dass die benötigte Patientenzahl aufgrund des Matchings höher sei als vom IQWiG angegeben. Könnten Sie ungefähr sagen, in welcher Größenordnung sich das bewegt? Es hängt sicherlich auch immer davon ab, welche Art von Patienten letzten Endes vorliegt. Aber mit welcher Größenordnung muss man rechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (CSL): In der Tat können wir das nicht abschätzen. Wir haben beispielhaft in die Stellungnahme hineingeschrieben, was passierte, wenn nur 50 Prozent der Patienten in die Analyse aufgenommen werden können: Das wäre logischerweise eine Verdoppelung des benötigten Stichprobenumfangs, der eingeschlossen werden muss, damit man die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse hat, die dann gebraucht wird.

Es kommt ganz stark darauf an, wie die Qualität der Daten ist, das heißt, wie viel fehlende Werte man hat und wie sich die Strukturgleichheit oder -ungleichheit der Population darstellt. Das heißt, wenn man wenig Überlappung hat, kann man auch weniger Patienten verwenden, um dann ein Matching zu machen. Das kommt ganz darauf an, wie die Datensätze aussehen.

Was man aber schon sagen kann, was ich eben auch aus den Statements mitgenommen habe und was wir aus der Anhörung zur Hämophilie A wissen, ist Folgendes: Die Populationen sind durchaus sehr unterschiedlich. Das heißt, Patienten, die für die Gentherapie verfügbar sind, die also eine Gentherapie bekommen können, sind von all den Confoundern, also sämtlichen Baseline-Charakteristika her wirklich andere Patienten als diejenigen, die auf der Standardtherapie bleiben, sodass da eine Überlappung relativ wenig gut zu sein scheint, weshalb die Methodik schon anspruchsvoll ist. Da zum Beispiel ein Propensity Score Matching zu machen, dürfte also relativ aussichtslos sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, Nachfrage, oder?

Herr Dr. Jantschak: Nein; Herr Schwenke hat dargestellt, dass es Spekulation ist, wie sich das dann letzten Endes darstellt. Aber danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich würde gern auf das eingehen, was Herr Schwenke gerade gesagt hat, auf Unterschiede in den Baseline-Charakteristika: Es kann natürlich sein, dass es Unterschiede in den Baseline-Charakteristika gibt. Trotzdem muss es nicht bedeuten, dass alle Unterschiede auch Störfaktoren sind. Natürlich beruht das Matching oder der Fakt, wie viele Patienten beim Matching tatsächlich verloren gehen, darauf, welche Confounder man am Ende hat. Ich habe keine Untersuchung gesehen, die systematisch geprüft hätte, welche Faktoren tatsächlich hier als Confounder in Betracht zu ziehen sind.

Sie hatten in der Stellungnahme einige Punkte genannt, zum Beispiel, dass sich Religion und Weltanschauung unterscheiden würden und sich Patienten daher gegebenenfalls gegen die Gentherapie entscheiden. Das muss aber nicht zwangsläufig bedeuten, dass dies am Ende Einfluss auf das Ergebnis hat. Deswegen muss man da, glaube ich, noch einmal ganz genau gucken.

Ich wollte eigentlich auf ein paar Punkte eingehen, die Herr Neudoerfer am Anfang gesagt hatte, und zwar, dass wir gesagt hätten, es wäre eine zwingende Voraussetzung, außerdeutsche Register einzubeziehen. Das bezieht sich natürlich nur auf den von uns gemachten Vorschlag hinsichtlich der Blutungsfreiheit. Wenn man sich die ABR anguckt – das sehen Sie auch im Konzept –, gibt es da sicherlich auch andere Szenarien, die denkbar und auch innerhalb des deutschen Hämophilieregisters umsetzbar sind.

Alle anderen Punkte, die Sie genannt haben – man weiß nicht, wie viele fehlende Werte man hat; man weiß nicht, ob man die Anzahl der Patienten erhöhen kann etc. –, sind mit Aufwand verbunden; das ist klar. Man muss sich fragen: Wer hat die Verantwortung für diesen Aufwand? Man kann natürlich fehlende Werte möglichst vermeiden, indem man zum Beispiel Studienmonitore in die Zentren schickt usw., um zu versuchen, all das zu minimieren. Man kann natürlich auch noch einmal durch eine andere Aufstellung der Patienten versuchen, die Anzahl der Einzelmeldungen zu erhöhen. Also, da sind sicherlich Wege möglich, auch innerhalb des DHR oder der in dem DHR registrierten Patienten, um die Anzahl der Patienten, die man tatsächlich braucht, zu erhöhen.

Weil Sie eben gesagt haben, Sie hätten keinen Einfluss auf das Register und auf ausländische Register, merke ich an: Natürlich ist eine Studierhebung immer denkbar. Das heißt, dass Sie einfach außerhalb jeglicher Register eine Erhebung machen. Das alles sind verschiedene Dinge.

Eben auch schon angesprochen wurde etwas Weiteres, was immer geht: Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass Sie einen dramatischen Effekt sehen. Natürlich ist, wenn man zum Beispiel an eine registerbasierte RCT denkt, ihr Umfang in solchen Fällen nur sehr klein. Das heißt natürlich: Die Patientenzahlen, die zur Verfügung stehen, sind nicht groß – das wissen wir, das haben wir schon gehört –, aber vielleicht trotzdem dafür ausreichend.

Was Ihren Vorschlag hinsichtlich eines intraindividuellen Vergleichs angeht, muss man ja auch schauen: Wie lange möchte man eigentlich die Patienten beobachten? Hat man also einen Mehrwert dadurch, einen intraindividuellen Vergleich im Register zu machen, wenn man dann auch nur zweimal ein halbes Jahr oder ein Jahr beobachtet? Wenn man tatsächlich den langfristigen Erfolg der Gentherapie untersuchen möchte, dann braucht man sicherlich eine längere Zeit, und wenn man dies zudem als intraindividuellen Vergleich macht, dann landet man bei sechs, sieben, acht Jahren Beobachtung. Somit ist auch die Frage: Wie realistisch ist es eigentlich, das durchzuführen? Also, das würde ich echt kritisch sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke dazu.

Herr Dr. Schwenke (CLS): Vielleicht ein paar Punkte: Es ist sicherlich so, dass nicht jedes Baseline-Charakteristikum ein Confounder ist. Das ist schon so; aber wie bei der Hämophilie A bereits diskutiert, ist zu erwarten, dass insbesondere bei den Confoundern Unterschiede

zwischen den Populationen zu erwarten sind, sodass wir eben diese Strukturungleichheit erwarten.

Was das europäische Register angeht: Natürlich schreiben Sie nicht hinein, man müsse europäische Register mit heranziehen. Der Punkt ist nur: Wie bekommt man den Stichprobenumfang hin? Ihn braucht man ja, um dann entsprechende Nachweise zu schaffen. Dafür braucht man aber die Anzahl Patienten, die in die Analyse eingehen, und sie reduziert sich eben dadurch, dass man zum Beispiel fehlende Werte hat.

Natürlich kann man den Aufwand zur Datenerhebung erhöhen, Monitoring machen etc. Das verhindert aber nicht, dass es zum Beispiel auch Patienten geben wird, die schlichtweg ihre Daten nicht liefern wollen, insbesondere für die Standardtherapie, sodass man sich eben die Frage stellen muss: Warum sollte der Patient jetzt diese aufwendige Datenerhebung mitmachen, obwohl er es gar nicht braucht? Es ist nicht nötig. Man muss den Patienten natürlich überzeugen. Die Frage ist: Wie macht man das? All das sind offene Punkte.

Den Punkt mit dem randomisierten Vergleich bei Gentherapien haben wir, glaube ich, schon des Öfteren diskutiert. Inwieweit es möglich ist, jetzt im Nachhinein – nach der Zulassung – noch eine randomisierte Registerstudie durchzuführen, hängt davon ab, ob man die Patienten davon überzeugen kann, dass sie da mitmachen, also zwischen Standardtherapie und Gentherapie randomisiert werden wollen, was man ja nur bei denjenigen Patienten machen kann, die für die Gentherapie überhaupt verfügbar sind, die also die Gentherapie bekommen können. Und dann ist die Frage: Ja, warum sollten sie dann in eine randomisierte Studie einsteigen, wenn sie doch die Gentherapie schon bekommen können? Also, auch daran steht immer wieder ein großes Fragezeichen. Das ist in der Tat eine Herausforderung, gerade bei Gentherapien, also bei Einmalgaben. Das ist anders bei anderen Therapien, die man eben kontinuierlich gibt.

Hinsichtlich des langfristigen Erfolgs – das hatten Sie, Herr Vervölgyi, auch noch einmal angesprochen – ist eben die spannende Frage: Wie bewertet man das? Auf der einen Seite hat man die annualisierte Blutungsrate, die man berechnen kann, auch wenn man 12-Monats-Daten hat. Da stellt sich folgende spannende Frage: Wie viel Zeit braucht man, wie viel Zeit braucht man für den Vergleich, und welche Daten muss bzw. sollte man vorlegen, um bewerten zu können, ob es langfristig wirkt?

Ob es langfristig wirkt oder nicht, kann man meines Erachtens auch in einer einarmigen Studie sehen, nämlich daran, ob der Effekt bleibt oder ob er wieder verschwindet, also ob die Blutungsrate über einen langen Zeitraum stabil bleibt oder eben nicht. Denn das ist genau der Vergleich, den man da hat, insbesondere – das ist ganz wichtig – bei dieser Indikation, bei diesem Anwendungsgebiet, wo die Patienten durch die Faktor-IX-Gabe nicht geheilt werden. Das ist eben nicht so; sie bleiben immer auf der Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, dazu Nachfrage, Replik?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau; zwei Nachfragen. Erstens haben Sie gerade sehr betont, dass es auf jeden Fall zur Verringerung der Patientenzahl durch Matching und durch Confounding kommt. Haben Sie denn einmal eine systematische Erfassung der möglichen Confounder vorgenommen, und gibt es eigentlich Daten dazu, wie sehr sie sich unterscheiden? Ich meine, dass sie sich unterscheiden; ob sie sich relevant unterscheiden, ist zunächst einmal eine Mutmaßung. Dafür gibt es gar keine Daten; zumindest kenne ich keine. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Der zweite Punkt, den Sie angesprochen haben, war die Frage: Wie würde man jetzt noch Patienten in eine randomisierte Studie bekommen? Ja, da gebe ich Ihnen vollkommen recht. Etranacogen ist jetzt zugelassen, auf dem Markt und verfügbar. Ich glaube, das Kind ist schon vorher in den Brunnen gefallen. Das hätte man natürlich auch im Rahmen der Zulassung machen können, um vergleichende und aussagekräftige Daten zu generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke zum ersten Teil.

Herr Dr. Schwenke (CSL): Es gibt derzeit noch keine systematische Erfassung der Confounder oder eine Erhebung, welche Confounder relevant sind. Aber ich kann Ihnen aus meiner Erfahrung Folgendes sagen, und ich habe schon relativ viele indirekte Vergleiche, historische Vergleiche gesehen: Es ist immer so, dass man nicht alle Patienten, die man gerne in der Analyse gehabt hätte, dann auch einschließen kann. Es ist immer so, dass wir reduzieren müssen, dass wir Patienten verlieren, die eben nicht in dieses Matching hineinpassen, die völlig anders sind. Man spricht ja häufig von Ausreißern, aber ich will das gar nicht so sagen. Vielmehr sind es einfach Patienten, die zwischen diesen zwei Populationen sehr unterschiedlich sind.

Zu dem Punkt, dass man vorher eine RCT macht: Gerade hier spielt genau das Konzept der HOPE-B hinein. Wir haben einen intraindividuellen Vergleich. Dieser intraindividuelle Vergleich erlaubt, dass man diese Variabilität zwischen Patienten, die man sonst in einem paarweisen oder einem Zwei-Gruppen-Vergleich hat, reduzieren kann, dass man wirklich alles auf den Behandlungseffekt reduziert. Das geht in der Tat nur dann, wenn die Indikation so ist wie hier. Das heißt, die Patienten sind vor der Standardtherapie genauso dran wie nach der Standardtherapie, weil die Standardtherapie rein symptomatisch arbeitet; das heißt, man hat nur den Faktor IX substituiert. Also, diese Indikation ist geradezu das klassische Beispiel, wann das funktionieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich möchte nur ganz kurz ein Beispiel für einen Confounder geben, der durchaus eine relevante Patientengruppe betrifft; das sind die HIV-positiven Patienten und die Patienten mit Lebererkrankung. Sie sind in der Regel älter als 40, 45 Jahre und haben sehr, sehr fortgeschrittene Gelenkarthropathien, und diese Arthropathien haben Einfluss auf die Blutungshäufigkeit. Das nenne ich nur als ein Beispiel.

Ob sich diese HIV-positiven Patienten unterschiedlich auf die Gentherapie und die Vergleichsgruppe verteilen, ist sicherlich jetzt in Studien nicht belegt worden. Aber man kann schon annehmen, dass HIV-Patienten eher konservativ sind und sagen, sie bleiben bei Standard-, bei bewährten Therapien, auch aufgrund ihrer Lebensgeschichte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Nur ganz kurz eine Anmerkung zu dem, was Herr Oldenburg gerade gesagt hat, vielleicht weniger zum HIV, sondern eher zur Lebererkrankung. Möglicherweise liegt da ein Missverständnis vor; denn natürlich muss es so sein, dass alle Patienten erst einmal für beide Therapien infrage kommen, also die sogenannte Positivität erfüllen. Lebererkrankte Patienten werden natürlich keine Gentherapie bekommen und demzufolge auch gar nicht erst in den Pool eingehen. Deswegen kann dieser Faktor gar nicht als Confounder gelten, weil er für beide Gruppen gar nicht infrage kommt, weil lebererkrankte Patienten einfach von vornherein gar nicht enthalten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann hat uns gerade mitgeteilt, dass er sich zu einer Tumorkonferenz verabschieden musste. – Frau Wenzel-Seifert, Deutsche Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Aus dem Konzept des IQWiG, dem AbD-Konzept, geht hervor, dass es wahrscheinlich relativ unrealistisch ist, die Studie hinsichtlich der Fallzahlschätzung auf die Blutungsfreiheit abzustellen und dass da die ABR herangezogen werden muss. Irritierend finde ich, dass da eine so breite Spanne zwischen 0 bis 4 angegeben wird. Das ist ja doch sehr breit. Das stammt, glaube ich, aus einer Ihrer Arbeiten, Herr Professor Miesbach. Da hätte ich gerne gewusst: Wie kommt diese breite Spanne zustande? Ist das abhängig von Präparaten? Handelt es sich bei den höheren Werten um ältere Daten? Wo würde man jetzt aktuell bei den verfügbaren Faktor-Therapien die Blutungsrate eher ansetzen? Ich frage danach, damit man einfach einmal ein Gefühl bekommt, was hier der Ausgangswert ist.

Die zweite Frage: Ich hätte gerne gewusst, wie stabil dieser Wert ABR für den einzelnen Patienten im Verlauf der Jahre ist. Kann man da durchaus von Schwankungen von einem zum anderen Jahr ausgehen? Ich meine, es hängt ja vielleicht auch von Lebensumständen, Belastungen, neuem Hobby, Ferienaktivitäten oder ähnlichen Dingen ab. Also, welche Rolle spielen solche Schwankungen? Oder kann man sagen, dass jemand, der eine ABR von 2 hat, also zwei Blutungen pro Jahr, die dann jedes Jahr hat und da keine Veränderung zu erwarten ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Vielen Dank für Ihren Kommentar. Wenn ich mich richtig erinnere, stammt diese Spanne 0 bis 4 aus einer früheren Publikation zur Blutungsrate unter halbwertszeitverlängerten Faktor-IX-Präparaten. Das ist allerdings schon vier oder fünf Jahre her. Also, das sind keine aktuellen Daten, glaube ich.

Zur Blutungsrate selbst: Mittlerweile unterscheiden wir verschiedene Blutungsraten. Wir sehen uns die spontanen Blutungsraten an, das heißt diejenigen Blutungen, die ohne äußeren Anlass aufgetreten sind, Blutungen in das Gelenk, Gelenkblutungsraten; aber es gibt auch Auflistungen traumatischer Blutungsraten. Mit der aktuellen Therapie – die halbwertszeitverlängerte Faktor-IX-Ersatztherapie wurde bereits angesprochen – sehen wir doch bei einem Großteil unserer Patienten überhaupt keine Blutungen mehr. Das heißt, sie sind, was die Blutungsfreiheit betrifft, sehr gut behandelt. Das macht es dann natürlich umso schwieriger, hier in vergleichenden Studien mit der zur Verfügung stehenden Patientenzahl weiterzukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Da sind also auch interindividuelle Schwankungen enthalten? Mit den neueren Therapien kann man also wirklich so durchschlagende Erfolge bekommen? Dann ist es natürlich schwierig, darauf eine Studie zu basieren. Trotzdem die Frage – es gibt ja sicherlich trotzdem Patienten, die immer noch Blutungen haben –, wie stabil dann dieses Blutungsrisiko bei den Patienten über einen längeren Zeitraum ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Wieder Herr Miesbach?

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Ja. – Das kann individuell, bezogen auf die Vorerkrankung des Patienten, bedingt sein, bezogen auf den Gelenkstatus, aber auch bedingt durch Situationen, wenn sich vielleicht die Lebensgewohnheiten ändern oder mehr sportliche Aktivitäten durchgeführt werden. Hier gibt es ganz unterschiedliche Umstände, die zu einem Anstieg der Blutungsrate führen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eben hatte sich noch Herr Dr. Gromer von CSL gemeldet. – Bitte schön, Herr Gromer.

Herr Dr. Gromer (CSL): Das ist ein ganz neuer Aspekt. Wir haben vorhin festgehalten: Es sind knapp 400 Patienten, die rein formal überhaupt für unsere Gentherapie infrage kämen. In Bezug auf diese Patienten haben wir einmal eine Marktforschung machen lassen. Im Rahmen dieser Marktforschung wurde über 25 Prozent der Patienten im Detail mit den Ärzten diskutiert. 50 Prozent dieser Patienten sind von den befragten Ärzten als für die Gentherapie nicht geeignet eingestuft worden. Das heißt, wir haben von den 400 Patienten schon mal die Hälfte dadurch verloren, dass sie gar nicht infrage kämen; das ist Punkt eins.

Punkt zwei wurde vorhin im Zusammenhang mit dem Register bereits angesprochen. Wir müssten ja eine ganze Reihe weiterer Daten erfassen, und zwar für alle Patienten, um zu gucken, ob sie noch einmal gematcht werden können, zum Beispiel den Fibro-Scan, zum Beispiel Leberwerte und im Grunde auch solche Aspekte wie Alkoholkonsum und dergleichen mehr, um eben beurteilen zu können, ob ein Patient für diese Therapie infrage kommt. Das würde bedeuten, dass der Patient und auch die Patienten, die bereits eingewilligt haben, erneut befragt werden müssten, erneut in die Weitergabe ihrer Daten einwilligen müssten,

weil es eine substanzielle Veränderung der Dateninhalte ist, sodass meine persönliche Befürchtung ist: Wenn man das täte, würde es dazu führen, dass Pflichtfelder hinzukommen werden, sodass der Anteil derer, die sozusagen zu der Einzelmeldung bereit sind, sogar noch sinken und nicht steigen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Anmerkung, Herr Gromer. – Jetzt habe ich Herrn Professor Rascher, AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Im Moment wird quasi argumentiert, dass die halbwegszeitverlängerten Präparate sehr gut sind – das sind sie ja auch – und dass wir, jetzt einmal ganz salopp gesagt, die Gentherapie eigentlich gar nicht brauchen. Aber natürlich brauchen wir die Gentherapie! Wenn mit einer einmaligen Spritze die Krankheit geheilt ist, dann ist das ein patientenrelevanter Vorteil. Wir brauchen also in dem Register und in den Studien patientenrelevante Endpunkte, also von Patienten berichtete Endpunkte. Das fehlt ja leider in den Registern und fehlt immer wieder in den Studien. Ich kann mir gut vorstellen, dass man dann, wenn man die Gentherapie der Hämophilie B auch auf Kinder ausweitet – es sind ja 25 Prozent im Register –, gescheite randomisierte Studien macht und die Eltern befragt, was besser ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage an Herrn Miesbach, um das noch einmal zusammenzufassen: Wir haben im vorliegenden Anwendungsgebiet Hämophilie B also einen deutlich größeren Teil von Patienten, die auf die Standardtherapie, also die halbwegszeitverlängerten Präparate, ansprechen, auch in Abgrenzung zur Hämophilie A, und das liegt dann an den von Herrn Professor Eichler erwähnten höheren Talspiegeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Miesbach. – Herr Miesbach ist weg. Ist Herr Eichler noch da?

Herr Prof. Dr. Eichler (DGTI): Ich bin noch da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Können Sie dazu etwas sagen, Herr Eichler?

Herr Prof. Dr. Eichler (DGTI): Es ist tatsächlich so: Wir haben Talspiegel, die wir bei der Hämophilie A anstreben, die bei etwa 3 bis 5 Prozent liegen; trotzdem bekommt man damit die Blutungsraten nicht auf null reduziert. Wir haben immer noch Patienten, die bluten. Bei dem Anteil der Patienten mit schwerer Hämophilie B, die man mit den modernen Präparaten auf Talspiegel von etwa 15 Prozent bringt, ist die durch Faktormangel bedingte Blutungshäufigkeit geringer. Das heißt, sie sind schon besser eingestellt.

Wenn man nur nach der jährlichen Blutungsrate guckt und die nach Gentherapie phänotypisch geheilten Hämophilie-B-Patienten danebenhält, dann wird der Unterschied möglicherweise nicht sehr groß sein. Wenn man aber interindividuell guckt und Patienten hat, die eben vorher Blutungsereignisse hatten und bei denen dies seltene Ereignisse sind, und man dann nach der Gentherapie sieht, dass diese Blutungsereignisse, wenn sie auch nur selten aufgetreten sind, weg sind, dann hat man es aus meiner Sicht eben leichter, statistisch nachzuweisen, dass hier, bezogen auf die Blutungshäufigkeit, ein Vorteil gesehen werden kann. – Jetzt ist Herr Miesbach wieder da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl; danke schön, Herr Eichler. – Herr Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Entschuldigung, ich war kurz mal weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das haben wir gemerkt.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Das war aber unbeabsichtigt. – Ich habe es jetzt nicht ganz mitbekommen. Sollte ich noch auf Ihre Frage antworten oder etwas ergänzend beitragen? Oder hat Herr Eichler schon geantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aus meiner Sicht hat er umfassend dargelegt. – Herr Jantschak, haben Sie noch eine Nachfrage an Herrn Miesbach?

Herr Dr. Jantschak: Nein, das wurde, denke ich, gut erklärt. – Doch, eine Frage habe ich noch, die sich jetzt daraus ergibt, bezogen auf diesen intraindividuellen Vergleich. Das heißt, man kann aber eher davon ausgehen, dass Patienten in diesem intraindividuellen Vergleich dann auch besondere Patienten wären, und zwar Patienten, die möglicherweise per se unter verstärkten Blutungsereignissen leiden würden, die also möglicherweise auf die Standardtherapie nicht gut ansprechen bzw. eher inkompliant wären? Dann stellt sich ein wenig die Frage, wie repräsentativ diese Ergebnisse sind, bezogen auf die Gesamtpopulation.

Herr Prof. Dr. Eichler (DGTI): Wenn Sie sich vorstellen, dass Sie Patient sind und mit einer Standardtherapie, bezogen auf die Blutungsrate, gut eingestellt sind, also quasi null Blutungen pro Jahr haben, dann wäre das kein Argument, um zu sagen, ich mache Gentherapie, weil es keine Verbesserung mehr geben kann. Es kann also durchaus sein, dass sich Patienten für eine Gentherapie entscheiden, die unter Standardbedingungen nicht optimal laufen. Es kann eine Motivation sein, in solch eine Studie hineinzugehen bzw. eine solche Therapie zu wählen. Umgekehrt heißt es natürlich auch, dass Patienten, die mit einer Standardtherapie optimal eingestellt sind, einer Gentherapie zunächst einmal kritisch gegenüberstehen: Was wäre mein Vorteil? Hier greift dann sicherlich die phänotypische Heilung, dass ich gar nicht mehr injizieren muss. Das ist für die Patienten sicherlich einer der größten Vorteile, der mit der Gentherapie verknüpft ist, verbunden mit der stabil hohen, quasi im Normalbereich liegenden Faktoraktivität, die man mit der Gentherapie bei der Hämophilie B tatsächlich erreichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Ich wollte nur ergänzen. Ich glaube, es gibt nicht den typischen Gentherapie-Patienten. Von den Patienten in der HOPE-B-Studie, der Zulassungsstudie, waren circa 20 Prozent im Jahr vor Therapie blutungsfrei gewesen. Das heißt, das war dann bei diesen Patienten nicht die Motivation, sich gentherapeutisch behandeln zu lassen. Da muss es andere Beweggründe gegeben haben. Es gibt einige Publikationen dazu, was für den Patienten ausschlaggebend wäre, sich gentherapeutisch behandeln zu lassen. Man sieht, dass die Beweggründe dafür sehr individuell und unterschiedlich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch Herrn Gromer von CSL.

Herr PD Dr. Gromer (CSL): Ich wollte nur eine kurze Information zu der Frage von Professor Rascher geben: Wir haben bei der HOPE-B-Studie durchaus Patient Reported Outcomes erfasst. Da sieht man auch deutliche Verbesserungen im Bereich des Haemo-QoL. In der Tat müsste man solche Daten natürlich dann auch in einem Register erfassen, was bisher nach meinem Kenntnisstand nicht der Fall ist. Man muss sich aber auch bewusst machen, dass die derzeit verfügbaren Instrumente den Vorteil der Gentherapie gar nicht voll erfassen.

Ich kann es an einem Beispiel von einem Patienten aus der Studie verdeutlichen, den ich mal interviewt habe. Er hat sich immer mehr darüber aufgeregt, dass er diese Fragebögen ausfüllen musste, weil er zwar eine Verbesserung gesehen hat, aber diese Fragebögen den Zugewinn an Lebensqualität, den er persönlich wahrgenommen hat, überhaupt nicht vollumfänglich repräsentiert haben. Ich möchte es vielleicht einmal platt sagen: Es ist so ähnlich, als wenn Sie den Computer mithilfe eines Schraubenziehers reparieren wollen. Sie können mal kurz aufschrauben und reingucken; wenn Sie grobe Sachen feststellen, dann sehen Sie das. Aber in aller Regel sehen Sie die entscheidenden Unterschiede eben nicht nur mithilfe des Schraubenziehers. Wir müssen uns gewahr sein, dass die heutigen Methoden da eben noch nicht adäquat sind, um den Vorteil der Gentherapie vollumfänglich zu erfassen, was die Patient Reported Outcomes angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rascher, jetzt sind Sie hinreichend provoziert; bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Direkt dazu. Dann muss man die Erhebungsbögen ändern und anpassen; denn es ist ja wesentlich, dass die Patienten einen Vorteil haben. Wir wollen den Zusatznutzen doch nicht für irgendetwas, sondern nur für unsere Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt: Fragen! – Keine. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, den AAV5-Status betreffend. Sollte er bei jedem Patienten erhoben werden, obwohl das keine Voraussetzung für die Therapie ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Ich halte das für eine ganz wichtige Frage zum Hintergrund. Bei dieser Gentherapie handelt es sich um die bislang einzige Gentherapie, bei der der Status, bezogen auf Anti-AAV-Antikörper, Patienten nicht a priori ausschließt. Es gibt aber Erfahrungen in der Studie, dass dies nur bis zu einem gewissen Antikörpertiter gilt; dieser liegt knapp unter 700. Diesen Antikörpertiter haben 53 der 54 Patienten. Ein Patient hatte einen Antikörpertiter, der deutlich höher war, nämlich um 3.500, und das ist ein Patient, der von der Gentherapie nicht profitiert hat. Es wird eben postuliert, dass hier ein Immunproblem aufgrund des Antikörpers vorlag.

Das heißt, uns liegen Daten von Patienten mit Antikörpertitern bis 700 vor. Man könnte davon ausgehen, dass diese Antikörpertiter nicht dazu führen, dass die Gentherapie nicht wirkt; aber es ist natürlich aufgrund der begrenzten Anzahl von Teilnehmern an diesen Studien auch nicht möglich, das zu verallgemeinern. Das heißt, es wird empfohlen – und so, glaube ich, kann man die Empfehlung der zulassenden Behörden interpretieren –, dass vor Therapie auf jeden Fall ein Antikörpertiter bestimmt wird und dann, abhängig von der Höhe des Titers, der Patient behandelt werden kann oder, wenn der Titer über einen gewissen Bereich hinausgeht, dies mit dem Patienten vorab sehr kritisch diskutiert werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu Ergänzungen von den Sachverständigen? – Das sehe ich nicht. Dann lassen wir das so stehen. Gibt es weitere Fragen? – Ach so, ich habe Frau Schüssler-Lenz vom PEI. Sie hat gewunken; ich habe sie nämlich nicht im Chat. – Bitte schön.

Frau Schüssler-Lenz (PEI): Kein Problem, nein. – Ich wollte nur bestätigen, dass das die Gedanken im Zulassungsverfahren waren und dass wir einfach mehr Informationen darüber brauchen, wie sich die Wirksamkeit im Verhältnis zum vorbestehenden Antikörpertiter verhält. Deshalb sollen alle Patienten auf AAV5-Antikörper untersucht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schüssler-Lenz. – Herr Jantschak, Frage damit beantwortet? – Okay. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Herr Jantschak hat doch noch eine Frage.

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage habe ich noch, und zwar an den pharmazeutischen Unternehmer zur HOPE-B-Studie. Sie hatten ja gesagt, dass es eine Lead-in-Phase gab; sie dauerte 24 Wochen, wenn ich das richtig verstanden habe. Wie hat man dann die Daten zu den Blutungen, bezogen auf ein Jahr, errechnet? Wurde das extrapoliert, oder hat man das retrospektiv aus Patiententagebüchern rekonstruiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (CSL): Die Daten selber wurden in einem elektronischen Tagebuch erhoben, wo die Patienten das eben eintragen. Ähnlich wie bei anderen Anwendungsgebieten auch, berechnet man eine annualisierte Blutungsrate. Dafür hat man zum Beispiel Daten von 7 Monaten und rechnet das auf 12 Monate hoch, oder man hat Daten von 15 Monaten und rechnet das auf 12 Monate herunter. Für die Endphase auch ganz wichtig ist, dass es mindestens 6 Monate sind. Es gibt auch Patienten, die in der Lead-in-Phase deutlich länger beobachtet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, Frage beantwortet? – Wunderbar. – Dann frage ich noch einmal: Weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich Herrn Neudoerfer noch einmal die Möglichkeit, aus seiner Sicht ein Fazit zu ziehen, sofern das gewünscht ist. – Bitte schön, Herr Neudoerfer.

Herr Neudoerfer (CSL): Herr Professor Hecken, das tue ich sehr gerne. – Wir hatten heute eine intensive Diskussion. Ein paar Punkte möchte ich hier zusammenfassen.

Es wurde deutlich gesagt: Die Hämophilie B ist eine deutlich seltenere Krankheit als die Hämophilie A. Die Therapie ist deutlich homogener als bei der Hämophilie A. Herausgestellt wurde auch das Confounder-Argument, der Umstand, dass wichtig ist, dass Patienten, die sich für eine Gentherapie entscheiden und die für diese Therapie geeignet sind, eine deutlich andere Population sind als die Patienten, die für die Gentherapie nicht infrage kommen. Das Matching ist also ein relevanter Punkt.

Zum intraindividuellen Vergleich möchten wir noch einmal hinzufügen, dass die Erkrankung für diese Art von Vergleich ideal ist. Da die Patienten eine stabile, durch die Faktor-IX-Substitution nicht veränderliche Erkrankung haben, ändert sich der Gesundheitszustand der Patienten durch die Faktor-IX-Gabe per se nicht. Im Gegensatz zu anderen Anwendungsgebieten ist man hier halt in der seltenen Situation, dass bei einem Crossover der Zustand der Patienten gleich bleibt und der Behandlungseffekt direkt geschätzt werden kann, also ohne Abstriche.

Noch etwas in Bezug auf die HOPE-B-Studie: Der intraindividuelle Vergleich ist hier speziell, indem die Erhebung der Daten in beiden Phasen der Studie, also in der Lead-in-Phase und in der Post-Expositions-Phase, in standardisierter Form erfolgte.

Einen Punkt möchte ich noch einmal hervorheben: Aus Sicht von CSL Behring sehen wir die anwendungsbegleitenden Datenerhebungen in einem Zwei-Gruppen-Vergleich, wie sie das IQWiG in seinem Konzept vorschlägt, weiterhin als nicht umsetzbar an. Sollte entschieden werden, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt werden soll, möchte ich noch einmal das Augenmerk auf die aus unserer Sicht umsetzbare Alternative lenken, nämlich die Daten, die zur Quantifizierung eines Zusatznutzens von Etranacogen Dezaparvovec dienen sollten, im deutschen Hämophileregister analog zur Systematik der HOPE-B-Studie zu erheben. Das heißt also – noch einmal –, zuerst Daten von Patienten unter Standardtherapie zu erheben und anschließend die Datenerhebung fortzuführen, wenn die Patienten Etranacogen Dezaparvovec erhalten. Der Gentherapie-Patient wäre damit seine eigene Kontrollgruppe.

Eine solche Erhebung wäre dann strukturell vergleichbar mit dem Einsatz in der HOPE-B-Studie, worin die Daten im Rahmen einer klinischen Studie erhoben wurden. Wir sind überzeugt, dass die Evidenz, die auf diese Weise erhoben wurde, belastbar, gut interpretierbar und bewertbar ist, um den Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparvovec quantifizieren zu können. – Noch einmal herzlichen Dank für den heutigen Fachaustausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Neudoerfer, für dieses Schlusswort. Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns hier unsere Fragen beantwortet haben. Selbstverständlich auch vielen Dank an den pU, der ebenfalls eine Reihe von Fragen bekommen hat. Wir werden das selbstverständlich zu gewichten und zu werten haben.

Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen, die Sie uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14.39 Uhr

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

CSL Behring

„Der im Rahmen der HOPE-B Studie durchgeführte Vorher-nachher-Vergleich lässt sich somit von allen bisher bewerteten Vorher-nachher-Vergleichen abgrenzen und wurde in dieser Form vom G-BA bislang nicht bewertet. Aufgrund der oben genannten Gründe ist das gewählte Studiendesign der HOPE-B, deren Umsetzung und die vorliegende präspezifizierte Analyse aus Sicht von CSL Behring geeignet, um therapeutische Effekte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zuverlässig zu quantifizieren.“

Bewertung des G-BA

Bei intraindividuellen Vergleichen bestehen u. a. aufgrund methodischer Limitationen Zweifel, ob sich Aussagen gegenüber der Vergleichstherapie ableiten lassen. Es bestehen Unsicherheiten, ob die beobachteten Effekte nach Wechsel der Therapie tatsächlich auf die Intervention oder auf andere patientenindividuelle Faktoren zurückzuführen sind. Auch der Faktor Zeit als Verzerrungsaspekt ist zu berücksichtigen. Das Fehlen einer Verblindung erhöht das Verzerrungspotential insbesondere für patientenberichtete, subjektive Endpunkte.

Derzeit liegen für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec nur Daten ohne einen direkten Vergleich gegenüber bestehender Therapiealternativen vor. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Etranacogen Dezaparvovec im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen und die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Patientenpopulation

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

„Das IQWiG verzichtet auf die Einschränkung „Anti-AAV5-Antikörpertiter < 1:700“. Letzteres scheint gerechtfertigt, da der Anti-AAV5-Antikörpertiter vor Therapie offenbar keinen oder nur minimalen Effekt auf die F-IX-Konzentrationen nach Etranacogen Dezaparvovec haben.

Die Faktor-IX-Restaktivität wird bei den Einschlusskriterien nicht als direkter Laborwert zugrunde gelegt, das Risiko für Blutungsereignisse ist maßgeblich (Blutungsfreiheit, annualisierte Blutungsrate).

Wegen der Vergleichbarkeit für die Bewertung des Zusatznutzens ist es erforderlich, Patienten mit Hämophilie B (H-B) separat zu betrachten, die dauerhaft mit F-IX substituiert werden (schwere H-B oder auch mittelschwere H-B mit hohem Blutungsrisiko). Dazu müsste das IQWiG berechnen, ob die Zahl der Patienten mit Dauerprophylaxe ausreicht oder die AbD von drei auf fünf Jahre ausgedehnt werden muss.

Die Definition des genauen Schweregrades der H-B nach Laborwert kann nicht einfach übernommen werden (schwere H-B: Restaktivität ≤ 1 %, mittelschwere H-B: Restaktivität 1–4 %), da der klinische Verlauf (Notwendigkeit einer dauerhaften Substitutionsbehandlung) entscheidend ist.“

Bewertung des G-BA

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Hemmkörper in der Vorgeschichte erheben und auswerten.

Gemäß Fachinformation sollte vor der Verabreichung von Etranacogen Dezaparvovec eine Untersuchung auf Anti-AAV5-Antikörper durchgeführt werden. Es sind im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan Angaben zu Patientinnen und Patienten mit AAV5-Antikörpern und entsprechenden AAV5-Antikörpertitern darzulegen. Zudem soll anhand der Angaben geprüft werden, inwiefern eine Subgruppenanalyse für die Auswertung der Patientenpopulation mit bekanntem AAV5-Antikörperstatus umsetzbar ist. Für Subgruppenanalysen muss eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten bzw. Ereignissen vorliegen; es sind die Vorgaben im Abschnitt 4.3.1.3.2. des Modul 4 zu beachten.

Komparator

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

„Rekombinante (rF-IX) und aus humanem Plasma gewonnene F-IX-Präparate (hF-IX) gehören beide zum Standard. Unter den rF-IX-Präparaten sind solche mit verlängerter Halbwertszeit verfügbar, die seltenere Applikationen ermöglichen. rF-IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit könnten bessere und stabilere F-IX-Spiegel, weniger Blutungen und eine bessere Lebensqualität bedingen. Belege hierfür stehen aus, die Datenerhebung und -analyse sollten aber separate Auswertungen zulassen.“

Bewertung des G-BA

Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Prophylaxe von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als Komparator für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung in Frage.

Outcome

Deutsches Hämophileregister (dhr)

„Eine Erhebung von Unerwünschten Ereignissen im dhr wäre redundant zur bereits existierenden, gesetzlich verpflichtenden Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut.“

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

„Der primäre Endpunkt ist die annualisierte Blutungsrate (ABR) unter Routineprophylaxe bzw. nach Gentherapie. Damit verbunden ist die Dokumentation der Menge an F-IX und die Anzahl und Dauer der Akutbehandlung, auch ggf. mit sog. Bypass-Präparaten (aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat, rekombinanter aktivierter Faktor VII), die üblicherweise nur bei der Behandlung von Patienten mit Hemmkörperbildung verabreicht werden.“

„Eventuell wären zusätzlich Bildgebung für betroffene Gelenke, bei den Nebenwirkungen die kumulative Inzidenz von Leberkrebs und Patient Reported Outcomes (PRO) und andere patientenrelevante Parameter z. B. für soziale Funktion/Integration sinnvoll zu erheben.“

„Die Arzneimitteltherapie ist offenbar nicht komplett erfasst, sondern nur die zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen. Eine komplette Erfassung ist jedoch nötig, da Arzneimittel auch Auslöser von Blutungen und damit Confounder sein können.“

BioMarin

„Wir sehen es als notwendig an, dass alle Blutungen, und nicht nur die schweren, die lebensbedrohlichen Blutungen und die Gelenkblutungen erfasst werden, da im Alltag die Patienten eine beginnende Blutung häufig spüren und sofort mit zusätzlicher Faktor IX-Gabe entgegensteuern. Andere patientenrelevante Messgrößen, einschließlich gesundheitsbezogener Lebensqualität, Gelenkfunktion und Schmerzen werden mit völlig unterschiedlichen Messverfahren in den Zentren erfasst, was die Vergleichbarkeit erschwert.“

Die vorgeschlagene Erhebung der Nebenwirkungen findet in den Zentren statt. Vergleiche aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden aber durch eine Verzerrung der Berichterstattung beeinflusst, die weder durch das Analysedesign noch durch statistische Methoden, wie Propensity Scores zur Kontrolle von Confoundern im Ausgangszustand, überwunden werden kann. Ebenso wie zu den Blutungen beschrieben (s.o.), gibt es in einem Beobachtungssetting die Tendenz bei einer neuartigen Therapie die Nebenwirkungen deutlich häufiger zu erfassen. Verstärkt wird dies im Fall des Vergleichs mit einer Gentherapie, da diese eine engmaschige Beobachtung im ersten Jahr nach der Applikation notwendig macht.“

Roche Pharma AG

„UE werden derzeit nicht systematisch im DHR erhoben. Um aussagekräftige Ergebnisse zur Langzeitsicherheit im Rahmen der AbD zu generieren, hält Roche eine systematische Erfassung von UE für unabdingbar. Die derzeitige fakultative Erfassung von UE ist dafür nicht ausreichend.“

Pfizer

„Es ist zu begrüßen, dass neben dem Endpunkt Blutungsfreiheit nun auch der Endpunkt durchschnittliche ABR für die Stichprobenschätzung herangezogen wurde. Zudem gibt es noch Unterscheidungen von traumatischen versus spontanen Blutungen, und Gelenkblutungen versus andere Arten von Blutungen, die über Substitutionstagebücher adäquat eingegeben werden müssen, um ausgewertet werden zu können. Es ist oftmals vom Patienten selbst nicht einwandfrei zu unterscheiden, ob es sich tatsächlich um eine Blutung handelt oder um einen Schmerz aus anderen Gründen. Zudem werden in Substitutionstagebücher meist nur die mit FIX-Infusionen behandelten Blutungen dokumentiert und keine unbehandelten. [...]

Eine andere Frage ist, inwiefern Patienten bereit sind, HRQOL/PRO Instrumente für non-interventionelle Studien regelmäßig auszufüllen und ob dies zu festgelegten Zeitpunkten geschehen kann, so dass man die Daten zu den gleichen Intervallen miteinander vergleichen kann, ohne dass es von Ethikkommissionen oder Bundesoberbehörden als interventionelle klinische Prüfung angesehen würde. [...]

Es ist aus nicht-interventionellen Studien in der Hämophilie bekannt, dass Patienten mit häufigeren Gelenkstatusmessungen in der herkömmlichen Praxis durchschnittlich stärkere Gelenkbeeinträchtigungen aufweisen als solche mit selteneren oder gar keinen Messungen. Zudem kommt es auf den Zeitpunkt der Messung und den Ausgangspunkt der Gelenkgesundheit bei erwachsenen Hämophilie Patienten zu Studienbeginn an. Da sich bereits irreversible Gelenkschäden in der Vergangenheit eingestellt haben könnten, ist eine Verbesserung im Gelenkstatus selbst über mehrere Jahre bei manchen Patienten nicht wahrscheinlich und es kommt auf das Erhebungsinstrument an, ob sie in manchen Aspekten der Gelenkgesundheit ein Unterschied zeigt. [...]

Weitere Endpunkte, die im Zusammenhang mit P4P diskutiert werden, sind Annual Infusion Rate oder Rückkehr zur Prophylaxe, die zwar von G-BA für die frühe Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant erachtet werden, aber gerade im non-interventionellen Design evtl. doch ein geeigneter Endpunkt sein könnten. Hier sollte eine Abstimmung von GKV-SV, G-BA, IQWiG, und Fachgesellschaften mit Experten erfolgen, so dass Endpunkte für unterschiedliche Zwecke im Gesundheitssystem sich nicht unterscheiden.“

Bewertung des G-BA

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere die Reduktion der Blutungsereignisse bzw. das Erreichen von Blutungsfreiheit von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die patientenberichtete Erhebung von Blutungen, insbesondere schwere und lebensbedrohliche Blutungen, Gelenkblutungen sowie behandelte Blutungen, in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten. Darüber hinaus sollen patientenberichtete Endpunkte zu Schmerzen, der Gelenkfunktion sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils validierten Instrumenten zu einheitlichen Erhebungszeitpunkten erhoben werden.

Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Symptomatik identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls (SP) und statistischen Analyseplans (SAP) dargelegt werden.

Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität hat der pharmazeutische Unternehmer darzulegen, ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an diese Anforderung möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann. Der G-BA behält sich die Prüfung vor, ob nach Vorlage des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans im Rahmen einer Abwägungsentscheidung im konkret vorliegenden Fall von der Forderung der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Abstand genommen wird, sofern die Anpassung des identifizierten Indikationsregister an diese Anforderung unverhältnismäßig wäre.

Zusätzlich zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auch die Erhebung des Gesamtüberlebens als notwendig erachtet, da die individuelle Symptomatik der Personen einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben kann.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) über Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen, abgebildet werden.

Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse, sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads, erfasst werden. Relevante spezifische unerwünschte Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet können beispielsweise thromboembolische Ereignisse sein. Die spezifischen UEs sollten sowohl Etranacogen Dezaparvovec als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-IX-Präparate adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

In seiner schriftlichen Beteiligung erläutert der Registerbetreiber, dass eine Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) im DHR zur bereits existierenden, gesetzlich verpflichtenden Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut redundant sei. Insgesamt wird seitens des G-BA die strukturierte und verpflichtende Erhebung von schwerwiegenden UEs für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie als erforderlich angesehen. Darüber hinaus wird die Erhebung von spezifischen unerwünschten Ereignissen im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als notwendig erachtet; diese sind nicht von der gesetzlich verpflichtenden Meldung von UEs an das Paul-Ehrlich-Institut umfasst.

Darüber hinaus sollen ergänzende Informationen über die Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung, sowie den Zeitpunkt der Wiederaufnahme der prophylaktischen Therapie erfasst werden. Diese Informationen sind relevant um den Krankheitsverlauf unter der Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec beurteilen zu können.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

„Im DHR sind derzeit die Meldezeitpunkte nicht vereinheitlicht und variieren daher zwischen den Meldenden. Der Vorschlag des IQWiG ist im Prinzip zuzustimmen, „...dass die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen [sind]. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen.“ (IQWiG-Konzept „Einheitliche Meldezeitpunkte“, Seite 20). Es ist möglicherweise jedoch praktikabler, für die Zielgruppe der AbD fixe Meldezeiten festzulegen (z. B. jährlich zum 01.01./01.07.).“

CSL Behring

„Im Zuge der Prüfung bestehender Indikationsregister hinsichtlich ihrer Eignung als primäre Datenquelle für die AbD identifiziert das IQWiG das Deutsche Hämophileregister (DHR) als prinzipiell geeignet. Dabei wird eingeräumt, dass bestehende Limitationen des Registers zuvor behoben werden müssten. Die vom IQWiG identifizierten, notwendigen Änderungen erscheinen äußerst umfangreich. Insbesondere wäre eine umfassende Ausweitung des derzeit erhobenen Datensatzes notwendig, um die benötigten Ein- und Ausschlusskriterien, Confounder, relevante Endpunkte, unerwünschte Ereignisse und patientenberichtete Endpunkte vollständig zu erfassen. Zum aktuellen Zeitpunkt ist zudem die Qualität der erfassten Daten innerhalb des DHR nicht ausreichend sichergestellt und die Etablierung eines geeigneten Monitorings erscheint folglich unabdingbar.

Eine besondere Herausforderung ist auch die vom IQWiG beschriebene Überführung der Datenmeldungen aus den Sammelmeldungen in Einzelmeldungen. Nur die erweiterte Datenmeldung, die im Zuge einer Einzelmeldung an das DHR erfolgt, kann die Anforderungen an eine AbD hinsichtlich des Detailgrades der gemeldeten Daten abbilden.“

„Eine Erweiterung um Daten europäischer Register kann von CSL Behring nicht gewährleistet werden. CSL Behring hat keine Einflussmöglichkeiten auf Register in anderen Staaten außerhalb von Deutschland. Insbesondere die äußerst umfangreichen Änderungen und Erweiterungen, so wie sie auch für das DHR vorausgesetzt werden, können nicht von CSL Behring vorgeschrieben bzw. den Registern auferlegt werden. Auch kann der erforderliche Zugang zu patientenindividuellen Rohdaten zur Analyse nicht gewährleistet werden. Damit können die Daten nicht wie vom IQWiG gefordert „von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD“ erfüllen und können deshalb nicht ergänzend zum DHR berücksichtigt werden.“

Roche Pharma AG

„Roche teilt die Auffassung des IQWiG, dass insbesondere Indikationsregister eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können. Von den vier überprüften Registern ist nach Einschätzung des IQWiG einzig das DHR (mit den vom IQWiG benannten benötigten Veränderungen) für eine Datenerhebung im Rahmen einer AbD geeignet. Roche stimmt dieser Einschätzung des IQWiG zu.

Laut Jahresbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) ist nur eine geringe Zahl der zur Auswertung notwendigen Einzelfallmeldungen (46 % für die schwere Hämophilie B und 38 % für die moderate Hämophilie B) bisher verfügbar. Auf den diesbezüglichen Änderungsbedarf weist das IQWiG im Rapid Report hin. Aufgrund der Meldeverpflichtung gemäß §21a Transfusionsgesetz (TFG) werden bereits alle Hämophilie B-Patienten in Deutschland im DHR dokumentiert. Daher ist die Steigerung der Einzelfallmeldungen der zentrale Ansatzpunkt, um genügend Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu erhalten, ohne auf andere Datenquellen zurückgreifen zu müssen.“

Pfizer

„Falls die Diskussion der vorhergehenden Schritte dann trotzdem noch zu einer AbD mit prospektiver Datenerhebung führen sollte, wäre zu diskutieren, warum man bei der geschilderten, komplexen Umgestaltung des DHR Registers mit vielen Beteiligten und mit fraglicher Aussicht auf Umsetzbarkeit der Rekrutierung von allen Patienten mit der zVT, dann nicht lieber gleich eine studienindividuelle Datenerhebung im Sinn einer prospektiven NIS oder minimal-interventionellen Phase IV Studie aufsetzen sollte. [...]

Es sollte vom DHR klargestellt werden, ob das Vorhaben einer Erhöhung der Anzahl an Einverständniserklärungen für Einzelmeldungen tatsächlich realistisch ist. Welche Bemühungen wurden in den letzten Jahren bereits unternommen die Einzelmeldungen zu erhöhen und wo liegen die Hindernisse? Wenn diese Patienten, die bereits jetzt nicht eingewilligt haben, mehrfach über all die Jahre gefragt wurden, ist es unrealistisch, dass sie dies nun für die AbD als Kontrollgruppe machen würden. Eventuell müssen für einen veränderten CRF nochmals Patienten ihre Einverständniserklärungen wiederholen.“

Bewertung des G-BA

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung der schweren und moderat-schweren Hämophilie B gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das Deutsche Hämophilie Register (DHR) ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes hierbei u. a. auf insbesondere auf die Erhöhung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Einzelmeldung sowie die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien und Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung im DHR umgesetzt werden können, ist das DHR als Primär-Register zu nutzen.

Im Fachaustausch wurde über die Anpassungen im DHR diskutiert. Seitens des Registerbetreibers wurde erläutert, dass seit der Umstellung der Software das Register technisch in der Lage sei, auf die Bedürfnisse einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung angepasst zu werden. Darüber hinaus wurde erklärt, dass grundsätzlich Jahresmeldungen über die Ergebnisse abgegeben werden. Eine flexiblere Dateneingabe, beispielsweise tagesaktuell, und damit auch eine häufigere Analyse seien ebenfalls möglich.

Die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und Erstellung von Auswertungen erfolgt auf Kosten des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, die anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und Auswertungen entweder selbst durchzuführen oder durch Dritte auf seine Kosten durchführen zu lassen.

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign gestellt. Es wird ein nicht-randomisierter, prospektiver Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec mit dem aufgeführten Komparator vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

CSL Behring

„Insgesamt kann bei Anwendung einer Beobachtungsdauer von mindestens 3 Jahren nach Rekrutierung nicht mit dem Vorliegen belastbar interpretierbarer Daten innerhalb eines angemessenen Zeithorizonts gerechnet werden.“

„Das IQWiG Konzept ist nach derzeitigem Stand nicht umsetzbar, da der benötigte Stichprobenumfang nur unzureichend nach oben abgeschätzt werden kann. Die benötigten Umfänge, wie sie vom IQWiG berechnet wurden, berücksichtigen kein notwendiges Matching und sind deshalb als untere Grenze des Gesamtstichprobenumfangs zusehen. In das Register müssen deutlich mehr Patienten eingeschlossen werden, um nach Bereinigung der Daten, der

Selektion von Patienten im Anwendungsgebiet und dem Matching ausreichend viele Patienten zur Verfügung zu haben, um die Analysen durchführen zu können. Die zu rekrutierende Patientenanzahl erhöht sich durch das notwendige komplexe Matching und durch fehlende Werte (z. B. Patienten ohne Einverständnis zur Auswertung der Daten) deutlich.“

Bayer Vital GmbH

„Die Stichprobengrößen, die aus der Schätzung auf Grundlage der ABR resultieren, sind im Vergleich zur Schätzung auf Grundlage des Anteils der Patienten ohne Blutungsereignis deutlich kleiner und erscheinen daher für eine Umsetzung im Deutschen Hämophileregister in einem Beobachtungszeitraum von mind. drei Jahren realistischer.“

Pfizer

„In der genannten Übersichtsarbeit von Miesbach 2019 und Davis werden nur interventionelle Studien mit long-acting Faktor IX Produkten zitiert. Es ist bekannt, dass die Blutungsrate bei Hämophilie B Patienten neben vielen anderen Faktoren auch von der Adhärenz der Prophylaxe in der klinischen Praxis und den individuellen Therapieregimen (Anzahl von Injektionen pro Woche) abhängt. [...]

Es ist bekannt, dass in den interventionellen Studien die Gabe der wöchentlichen Prophylaxe strikt (z.B. mit 1 x pro Woche oder alle zwei Wochen) vorgegeben ist, wohingegen sich in der Praxis bereits das Konzept des PK-basierten oder individualisierten Dosierens gerade nach Einführung von long-acting FIX Produkten auch in Deutschland etabliert hat. Daher könnten die Prozentsätze mit Patienten mit 0 Blutungen stark aufgrund solcher individuellen Therapieregime variieren. [...]

In den rFIX-EHL Publikation, so wie auch bei anderen non-interventionellen Studien in Deutschland oder anderen Ländern zeigt sich, dass die Anzahl an Patienten mit 0 dokumentierten Blutung im non-interventionellen Setting sogar noch höher als 35% sein kann.“

Bewertung des G-BA

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenanzahl (Fallzahl).

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. Mit der Gentherapie Etranacogen Dezaparvovec wird eine funktionsfähige Kopie des Gens für den fehlenden Gerinnungsfaktor IX in die Leberzellen transfiziert, um damit den genetisch bedingten Mangel des Gerinnungsfaktor IX zu substituieren. Derzeit kann nicht abgeschätzt werden, wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität unter Gentherapie erhalten werden kann. Für die Gentherapie bei der Hämophilie A gibt es erste Hinweise, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie nach 1 bis 2 Jahren schwächer wird. Vorliegend handelt es sich ebenfalls um eine Gentherapie zur Behandlung eines angeborenen Blutgerinnungsfaktor-Mangels. Daher sollte aufgrund der limitierten Datenlage ab Ende der Rekrutierung eine Beobachtungsdauer von mindestens drei Jahren umgesetzt werden.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes jährliche Blutungsrate (ABR)¹ durchgeführt.

¹ Modell, dass die Abhängigkeitsstruktur berücksichtigt

Für den Endpunkt ABR wurden zwei Szenarien berechnet unter der Annahme einer 1:5 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe. Hierbei ergibt sich bei der Annahme einer ABR von 0,8 unter der Intervention und einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie eine Fallzahl von 325 Patientinnen und Patienten.

Entsprechend der Ergebnisse der pivotalen Studie CT-AMT-061-02 im EPAR² kann eine ABR von 1 unter der Intervention und eine ABR von 3,6 unter der Vergleichstherapie angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 349 Patientinnen und Patienten.

Die Berechnung der Szenarien erfolgte unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Modells und der Annahme einer Dispersion von 1,5.

Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec aufgrund der Neuartigkeit der Gentherapie sowie hoch wirksamer Therapiealternativen als gering eingeschätzt wird. Folglich wurde bei der orientierenden Fallzahlschätzung eine 1:5 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angenommen.

Die exemplarisch dargelegten Fallzahlen liegen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der Erstellung des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

Bayer Vital GmbH

„Bayer schlägt vor, bei der Identifizierung potenziell relevanter Confounder einem pragmatischen Ansatz zu folgen, in dem in einem ersten Schritt mittels Literaturrecherche und Einbindung eines Expertenpanels alle identifizierbaren potenziell relevanten Confounder bestimmt werden, um diese im nächsten Schritt hinsichtlich ihrer Relevanz für die Forschungsfrage zu priorisieren. Um die Erhebung versorgungsnaher Daten in der Praxis zu realisieren, sollte eine überschaubare und in Registern erhebbare Anzahl an Confoundern bestimmt werden.“

Pfizer

„Außerdem bitten wir medizinische Experten und Fachgesellschaften zu befragen, ob eine „Erfüllung der Positivität“, d.h. annähernde Ähnlichkeit, bei der Rekrutierung auf die beiden Therapiearme in der deutschen Versorgung überhaupt für die wenigen Patienten, die für eine Gentherapie in Frage kommen oder bereit dazu wären, gewährleistet werden kann. Es bleibt unklar, ob nicht gerade in der klinischen Praxis die von Ärzten eingestellten Patienten auf FIX-

² Hemgenix: EPAR – Public assessment report, EMA, Veröffentlichung: 28.02.2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf

long-acting-Regimen vs. short-acting plasma-derived FIX vs. Gentherapie am Ende komplett andere Charakteristika haben, die es nicht möglich machen, diese miteinander statistisch zu vergleichen. Gerade mit dem Switch eines Großteils der Prophylaxe Patienten auf die long-acting FIX Produkte könnte eine neue Situation des Standard of Care entstanden sein. Es könnte sein, dass im ersten Jahr nur eine Handvoll Patienten (ca. $n < 10$) mit ganz bestimmten Charakteristika auf Gentherapie gesetzt werden, die jedoch für eine Confounderadjustierung mit den vielen zur Verfügung stehenden Kontrollen an Prophylaxe Patienten gar nicht vollständig für alle Confounder adjustiert werden könnten. Die Realisierbarkeit von weiteren statistisch-methodischen Anpassungen, wie z.B. inverse probability weighting über die Confounder-Adjustierung hinaus, müssten erörtert werden.“

CSL Behring

„Nach Einschätzung von CSL Behring stellt ein potenzieller Selektionsbias und ein damit verbundenes Confounding eine wesentliche Limitation hinsichtlich der Aussagekraft eines nicht-randomisierten Parallelgruppenvergleichs bei der Evaluation einer Gentherapie in der Hämophilie dar: Patienten, die für eine Gentherapie grundsätzlich geeignet sind bzw. für eine Behandlung infrage kommen und diese auch gegenüber bestehenden Therapieoptionen präferieren, unterscheiden sich systematisch von Patienten, die für eine Gentherapie nicht infrage kommen bzw. diese aus anderen Gründen ablehnen.“

Bewertung des G-BA

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 anwendungsbegleitende Datenerhebung 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) 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.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten.

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. Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Etranacogen Dezaparvovec als auch für die Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.

In der vorliegenden Indikation der Hämophilie B unter Berücksichtigung der Hinweise des G-BA ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der im Register dokumentierten relevanten Patientinnen und Patienten eine Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten haben.

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

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

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec hat am 20. Februar 2023 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004, zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 geändert) für die Behandlung der Hämophilie B von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Mai 2023. Der Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec wurde zudem als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Etranacogen Dezaparvovec hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

Derzeit liegen für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec nur Daten ohne einen direkten Vergleich gegenüber bestehender Therapiealternativen vor. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Etranacogen Dezaparvovec im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen und die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

Mit Beschluss vom 4. August 2022 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 und 3 der VerfO durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das IQWiG beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten interventionellen Studien zu Etranacogene Dezaparvovec, hat ergeben, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten erhoben werden, da sich die aufgeführten Forderungen ausschließlich auf den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec beziehen.

Aufgrund dessen stuft der G-BA die von der Zulassungsbehörde beauftragten Studien als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit

dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Hemmkörper in der Vorgeschichte erheben und auswerten.

Gemäß Fachinformation sollte vor der Verabreichung von Etranacogen Dezaparovec eine Untersuchung auf Anti-AAV5-Antikörper durchgeführt werden. Es sind im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan Angaben zu Patientinnen und Patienten mit AAV5-Antikörpern und entsprechenden AAV5-Antikörpertitern darzulegen. Zudem soll anhand der Angaben geprüft werden, inwiefern eine Subgruppenanalyse für die Auswertung der Patientenpopulation mit bekanntem AAV5-Antikörperstatus umsetzbar ist. Für Subgruppenanalysen muss eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten bzw. Ereignissen vorliegen; es sind die Vorgaben im Abschnitt 4.3.1.3.2. des Modul 4 zu beachten.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Etranacogen Dezaparovec (Hemgenix) sind zu berücksichtigen.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

zu 1. Derzeit sind für die Behandlung der Hämophilie B verschiedene plasmatische und rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zugelassen.

- Rekombinante Faktor IX Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor IX-Glykoprotein:
 - o Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz
 - o Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin
 - o Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter humaner Faktor IX mit einem Polyethylenglycol (PEG)
 - o Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1
- Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate¹ enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor IX-Glykoprotein. Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie B zugelassen.
- Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X² sind zur Behandlung von Blutungen und zur perioperativen Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zugelassen, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u. a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor IX zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substituionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen vier Beschlüsse des G-BA im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor, für Albutrepenonacog alfa vom 1. Dezember 2016 und 7. April 2022, für Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016, für Nonacog beta pegol vom 19. April 2018.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in

¹ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur Vergleichstherapie“).

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Prophylaxe von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als Komparator für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung in Frage.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Outcome

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere die Reduktion der Blutungsereignisse bzw. das Erreichen von Blutungsfreiheit von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die patientenberichtete Erhebung von Blutungen, insbesondere schwere und lebensbedrohliche Blutungen, Gelenkblutungen sowie behandelte

Blutungen, in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten. Darüber hinaus sollen patientenberichtete Endpunkte zu Schmerzen, der Gelenkfunktion sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils validierten Instrumenten zu einheitlichen Erhebungszeitpunkten erhoben werden.

Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Symptomatik identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls (SP) und statistischen Analyseplans (SAP) dargelegt werden.

Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität hat der pharmazeutische Unternehmer darzulegen, ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an diese Anforderung möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann. Der G-BA behält sich die Prüfung vor, ob nach Vorlage des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans im Rahmen einer Abwägungsentscheidung im konkret vorliegenden Fall von der Forderung der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Abstand genommen wird, sofern die Anpassung des identifizierten Indikationsregister an diese Anforderung unverhältnismäßig wäre.

Zusätzlich zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auch die Erhebung des Gesamtüberlebens als notwendig erachtet, da die individuelle Symptomatik der Personen einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben kann.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) über Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen, abgebildet werden.

Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse, sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads, erfasst werden. Relevante spezifische unerwünschte Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet können beispielsweise thromboembolische Ereignisse sein. Die spezifischen UEs sollten sowohl Etranacogen Dezaparvovec als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-IX-Präparate adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

In seiner schriftlichen Beteiligung erläutert der Registerbetreiber, dass eine Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) im DHR zur bereits existierenden, gesetzlich verpflichtenden Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut redundant sei. Insgesamt wird seitens des G-BA die strukturierte und verpflichtende Erhebung von schwerwiegenden UEs für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie als erforderlich angesehen. Darüber hinaus wird die Erhebung von spezifischen unerwünschten Ereignissen im Rahmen der anwendungsbegleitenden

Datenerhebung als notwendig erachtet; diese sind nicht von der gesetzlich verpflichtenden Meldung von UEs an das Paul-Ehrlich-Institut umfasst.

Darüber hinaus sollen ergänzende Informationen über die Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung, sowie den Zeitpunkt der Wiederaufnahme der prophylaktischen Therapie erfasst werden. Diese Informationen sind relevant um den Krankheitsverlauf unter der Therapie mit Etranacogen Dezaparvec beurteilen zu können.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung der schweren und moderatschweren Hämophilie B gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das Deutsche Hämophilie Register (DHR) ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes³ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Erhöhung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Einzelmeldung
- Einführung verpflichtend zu dokumentierender Datenfelder zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanten Endpunkten

³ IQWiG Rapid Report A22-83 – Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Etranacogen Dezaparvec

- Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte
- Systematische Identifikation relevanter Confounder und Erweiterung des Datensatzes um bislang nicht erfasste, relevante Confounder
- Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze)

Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien und Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung im DHR umgesetzt werden können, ist das DHR als Primär-Register zu nutzen.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. Mit der Gentherapie Etranacogen Dezaparvovec wird eine funktionsfähige Kopie des Gens für den fehlenden Gerinnungsfaktor IX in die Leberzellen transfiziert, um damit den genetisch bedingten Mangel des Gerinnungsfaktor IX zu substituieren. Derzeit kann nicht abgeschätzt werden, wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität unter Gentherapie erhalten werden kann. Für die Gentherapie bei der Hämophilie A gibt es erste Hinweise, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie nach 1 bis 2 Jahren schwächer wird. Vorliegend handelt es sich ebenfalls um eine Gentherapie zur Behandlung eines angeborenen Blutgerinnungsfaktor-Mangels. Daher sollte aufgrund der limitierten Datenlage ab Ende der Rekrutierung eine Beobachtungsdauer von mindestens drei Jahren umgesetzt werden.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes jährliche Blutungsrate (ABR)⁴ durchgeführt.

Für den Endpunkt ABR wurden zwei Szenarien berechnet unter der Annahme einer 1:5 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe. Hierbei ergibt sich bei der Annahme einer ABR von 0,8 unter der Intervention und einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie eine Fallzahl von 325 Patientinnen und Patienten.

⁴ Modell, dass die Abhängigkeitsstruktur berücksichtigt

Entsprechend der Ergebnisse der pivotalen Studie CT-AMT-061-02 im EPAR⁵ kann eine ABR von 1 unter der Intervention und eine ABR von 3,6 unter der Vergleichstherapie angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 349 Patientinnen und Patienten.

Die Berechnung der Szenarien erfolgte unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Modells und der Annahme einer Dispersion von 1,5.

Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec aufgrund der Neuartigkeit der Gentherapie sowie hoch wirksamer Therapiealternativen als gering eingeschätzt wird. Folglich wurde bei der orientierenden Fallzahlschätzung eine 1:5 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angenommen.

Die exemplarisch dargelegten Fallzahlen liegen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der Erstellung des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls durch den pharmazeutischen Unternehmer.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Die im Beschluss genannten Angaben sind bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.1.5).

Die Auswertung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern, sollte für jede Datenquelle separat erfolgen. Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im statistischen Analyseplan entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfo des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund

⁵ Hemgenix: EPAR – Public assessment report, EMA, Veröffentlichung: 28.02.2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf

erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG⁶ durchgeführt werden.

2.1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

2.2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zur Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens soll der pharmazeutische Unternehmer die finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan zur Abstimmung bis spätestens zum 12. Oktober 2023 an den G-BA übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 9. Juni 2023 beim G-BA einzureichen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen.

⁶ IQWiG Rapid Report A22-83 – Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Etranacogen Dezaparvec

Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl in Abständen von 18 Monaten vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann.

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 3 Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18, 36 und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen. Im Rahmen der ersten Zwischenanalyse ist auch eine Überprüfung der Fallzahlschätzung seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorzunehmen.

2.3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum **2. November 2029** vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 4. August 2022 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2023 übermittelt. Am 16. Januar 2023 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 13. Februar 2023.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 6. März 2023 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 3. Mai 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG EGL AG AbD	9. Juni 2022 18. Juli 2022	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2022	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	2. März 2023	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2023	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	20. März 2023 6. April 2023 17. April 2023	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	12. Mai 2023	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 12. Mai 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Mai 2023 (BAnz AT 26.05.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec wie folgt ergänzt:**

Etranacogen Dezaparvovec

Beschluss vom: 12. Mai 2023

In Kraft getreten am: 12. Mai 2023

BAnz AT 09.06.2023 B3

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec:

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Februar 2023):

Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Anwendungsgebiet für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen (Beschluss vom 12. Mai 2023):

Behandlung von Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 4. August 2022 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.
Intervention	<ul style="list-style-type: none">▪ Etranacogen Dezaparvovec^a Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Etranacogen Dezaparvovec sind zu berücksichtigen.
Comparator	<ul style="list-style-type: none">▪ Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate^a Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.

<p>Outcome</p>	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> ○ schwere Blutungen ○ lebensbedrohliche Blutungen ○ Gelenkblutungen ○ Behandelte Blutungen <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (operationalisiert als Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen; Gesamtrate) ▪ spezifische unerwünschte Ereignisse (sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> ○ Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern ○ thromboembolische Ereignisse ○ symptomatische Leberschäden ○ maligne Neubildungen
<p>Ergänzende Informationen zur Fragestellung</p>	<p>Ergänzende Informationen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung ▪ Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer prophylaktischen Behandlung
<p>^a Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p>	

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- nicht-randomisierter, prospektiver Vergleich von Etranacogen Dezaparvec mit dem aufgeführten Komparator vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung)

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen¹:
 - Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
 - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
 - Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
 - Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
 - Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz

¹ IQWiG Rapid Report A22-83: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Etranacogen Dezaparvec.

- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform, in dem eine Behandlung der Hämophilie B gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

Bei dem Studiendesign in Form einer vergleichenden Registerstudie sind folgende Vorgaben zu berücksichtigen:

- Nutzung des Deutschen Hämophileregisters (DHR) als Primär-Register, sofern die in Abschnitt 1.2.2. genannten Qualitätskriterien erfüllt sind
- Eine Einbindung weiterer Register ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich.

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Derzeit kann nicht abgeschätzt werden, wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität unter Gentherapie erhalten werden kann. Für die Gentherapie bei der Hämophilie A gibt es erste Hinweise, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie nach ein bis zwei Jahren schwächer wird. Vorliegend handelt es sich ebenfalls um eine Gentherapie zur Behandlung eines angeborenen Blutgerinnungsfaktor-Mangels. Daher sollte aufgrund der limitierten Datenlage folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- Beobachtungsdauer von mindestens drei Jahren

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung mögliche Szenarien auf Basis des Endpunktes jährliche Blutungsrate (ABR)² angenommen:

- Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, **ABR = 0,8** unter der Intervention und **ABR = 3** unter der Vergleichstherapie:
 - **325** Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 55, Vergleichsgruppe n = 270)
- Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, **ABR = 1** unter der Intervention und **ABR = 3,6** unter der Vergleichstherapie:
 - **349** Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 59, Vergleichsgruppe n = 290)

Anhand dieser orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen ergeben sich exemplarische Fallzahlen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale

² Modell, dass die Abhängigkeitsstruktur berücksichtigt

Fallzahlplanung ist Bestandteil der zu erstellenden Studienunterlagen (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll; siehe Abschnitt 1.5).

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- **Zwischenanalysen**

Es sollen Auswertungen zu 3 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur ersten Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG³ durchgeführt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- **Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung**

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen.

Bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans hat sich der pharmazeutische Unternehmer mit den erforderlichen Anpassungen an das identifizierte indikationsspezifische Register auseinanderzusetzen. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für die Abstimmung der Studienunterlagen darzulegen:

³ IQWiG Rapid Report A22-83: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Etranacogen Dezaparvec.

- Inwieweit eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an die vorliegenden Anforderungen bezüglich der Erfassung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann.

Bezüglich der Auswertung der Daten sind im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Präspezifizierung einer Sensitivitätsanalyse für die separate Auswertung der Daten zu Etranacogen Dezaparvovec gegenüber den Daten zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten
- Angaben zu Patientinnen und Patienten mit AAV5-Antikörpern sowie Prüfung der Umsetzbarkeit einer Subgruppenanalyse für die Auswertung der Patientenpopulation mit bekanntem AAV5-Antikörperstatus. Für Subgruppenanalysen muss eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten bzw. Ereignissen vorliegen; es sind die Vorgaben im Abschnitt 4.3.1.3.2 des Modul 4 zu beachten.
- Angaben zu weiteren geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Vereinheitlichung des Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten
- Angaben zur Identifizierung sowie zur adäquaten, präspezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Abschnitt 1.4 und den Vorgaben in Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 12. Oktober 2023 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 9. Juni 2023 beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt vier Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

Der G-BA kann zu dem Ergebnis kommen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Versionen des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls in der Regel vier Wochen nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Überprüfung vorzulegen.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten, und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl

vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beschlussdatum
- 36 Monate nach Beschlussdatum
- 54 Monate nach Beschlussdatum

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum **2. November 2029** vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO des G-BA zu erfolgen.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 12. Mai 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Vom 12. Mai 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Mai 2023 (BAnz AT 26.05.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvec wie folgt ergänzt:

Etranacogen Dezaparvec

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvec:

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Februar 2023):

Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Anwendungsgebiet für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen (Beschluss vom 12. Mai 2023):

Behandlung von Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvec zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 4. August 2022 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.
Intervention	– Etranacogen Dezaparvec ^a Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Etranacogen Dezaparvec sind zu berücksichtigen.
Comparator	– Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ^a Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Outcome	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none">– Todesfälle <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none">– Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument– Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument– Blutungen<ul style="list-style-type: none">– schwere Blutungen– lebensbedrohliche Blutungen– Gelenkblutungen– behandelte Blutungen <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none">– schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (operationalisiert als Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen; Gesamtrate)– spezifische unerwünschte Ereignisse (sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)<ul style="list-style-type: none">– Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern– thromboembolische Ereignisse– symptomatische Leberschäden– maligne Neubildungen
Ergänzende Informationen zur Fragestellung	<p>Ergänzende Informationen zu:</p> <ul style="list-style-type: none">– Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung– Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer prophylaktischen Behandlung

^a Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- nicht-randomisierter, prospektiver Vergleich von Etranacogen Dezaparovec mit dem aufgeführten Komparator vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung)

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen¹:
 - Detaillierte Registerbeschreibung beziehungsweise Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition beziehungsweise Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin beziehungsweise zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen/Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
 - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
 - Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten

¹ IQWiG Rapid Report A22-83: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Etranacogen Dezaparovec.



- Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
- Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz
- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform, in dem eine Behandlung der Hämophilie B gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt beziehungsweise der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

Bei dem Studiendesign in Form einer vergleichenden Registerstudie sind folgende Vorgaben zu berücksichtigen:

- Nutzung des Deutschen Hämophileregisters (DHR) als Primär-Register, sofern die in Abschnitt 1.2.2 genannten Qualitätskriterien erfüllt sind
- Eine Einbindung weiterer Register ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich.

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Derzeit kann nicht abgeschätzt werden, wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität unter Gentherapie erhalten werden kann. Für die Gentherapie bei der Hämophilie A gibt es erste Hinweise, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie nach ein bis zwei Jahren schwächer wird. Vorliegend handelt es sich ebenfalls um eine Gentherapie zur Behandlung eines angeborenen Blutgerinnungsfaktor-Mangels. Daher sollte aufgrund der limitierten Datenlage folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- Beobachtungsdauer von mindestens drei Jahren

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung mögliche Szenarien auf Basis des Endpunktes jährliche Blutungsrate (ABR)² angenommen:

- Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, ABR = 0,8 unter der Intervention und ABR = 3 unter der Vergleichstherapie:
 - 325 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 55, Vergleichsgruppe n = 270)
- Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, ABR = 1 unter der Intervention und ABR = 3,6 unter der Vergleichstherapie:
 - 349 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 59, Vergleichsgruppe n = 290)

Anhand dieser orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen ergeben sich exemplarische Fallzahlen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der zu erstellenden Studienunterlagen (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll; siehe Abschnitt 1.5).

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu 3 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Verglebarkeit vorzunehmen.

Zur ersten Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt gegebenenfalls auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG³ durchgeführt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Moduls 4 der Dossiervorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

² Modell, das die Abhängigkeitsstruktur berücksichtigt

³ IQWiG Rapid Report A22-83: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Etranacogen Dezaparvec.



1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen.

Bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans hat sich der pharmazeutische Unternehmer mit den erforderlichen Anpassungen an das identifizierte indikationsspezifische Register auseinanderzusetzen. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für die Abstimmung der Studienunterlagen darzulegen:

- Inwieweit eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an die vorliegenden Anforderungen bezüglich der Erfassung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann.

Bezüglich der Auswertung der Daten sind im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Präspezifizierung einer Sensitivitätsanalyse für die separate Auswertung der Daten zu Etranacogen Dezaparvec gegenüber den Daten zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten
- Angaben zu Patientinnen und Patienten mit AAV5-Antikörpern sowie Prüfung der Umsetzbarkeit einer Subgruppenanalyse für die Auswertung der Patientenpopulation mit bekanntem AAV5-Antikörperstatus. Für Subgruppenanalysen muss eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten beziehungsweise Ereignissen vorliegen; es sind die Vorgaben im Abschnitt 4.3.1.3.2 des Moduls 4 zu beachten.
- Angaben zu weiteren geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Vereinheitlichung des Beobachtungsbeginns der Patientinnen und Patienten
- Angaben zur Identifizierung sowie zur adäquaten, präspezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Abschnitt 1.4 und den Vorgaben in Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 12. Oktober 2023 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 9. Juni 2023 beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt vier Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

Der G-BA kann zu dem Ergebnis kommen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Versionen des statis-



tischen Analyseplan und des Studienprotokolls in der Regel vier Wochen nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Überprüfung vorzulegen.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
 - zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und
 - zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl
- vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beschlussdatum
- 36 Monate nach Beschlussdatum
- 54 Monate nach Beschlussdatum

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 2. November 2029 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 12. Mai 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

1. Verfahrenseinleitung zur Forderung
2. Konzept des IQWiG
3. Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Etranacogene Dezaparvovec (Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel))

Vom 4. August 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec in der Behandlung von:

„Erwachsenen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700“

eingeleitet.

- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.
- IV. Dieser Beschluss tritt am Tag der Beschlussfassung des G-BA in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Etranacogene Dezaparvovec (Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel))

Vom 4. August 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf.....	4

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in

1. die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
2. den verfahrenseinleitenden Beschluss des Plenums nach § 55 und von Auswertungen nach § 56,
3. die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57 sowie
4. den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer.

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit erfolgt auf der Grundlage von Unterlagen zu diesem Arzneimittel, insbesondere aus einem Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V, dem Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Beratungsanforderung nach § 7 sowie

weiteren Unterlagen zu klinischen Studien als auch einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern.

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec im Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1 : 700 um die Häufigkeit von Blutungsepisoden und den Bedarf für eine FIX-Ersatztherapie zu reduzieren“ ist im März 2022 gestartet.¹ Etranacogene Dezaparvovec wird im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens evaluiert.² Für den Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec liegt eine Orphan Designation der EMA vom März 2018 (EU/3/18/1999) vor.

Für die Beurteilung der Erforderlichkeit wurde eine Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec für das für die Zulassung beantragte Indikationsgebiet der „Behandlung der Hämophilie B“ durchgeführt.

Die im Rahmen der Studienrecherche durch den G-BA identifizierte einarmige Phase-III-Studie (HOPE-B) läuft entsprechend der öffentlich einsehbaren Angaben im Studienregister clinicaltrials.gov³ vornehmlich in einer Population, die Erwachsene mit angeborener Hämophilie B umfasst. Darüber hinaus wurde die einarmige Phase IIb-Studie (CSL222_2001) identifiziert, in der ebenfalls Erwachsene mit angeborener Hämophilie B eingeschlossen wurden.

Auf Basis des den Internetseiten der EMA zu entnehmenden beantragten Anwendungsgebietes sowie der Studienpopulation der HOPE-B Studie werden Erwachsene mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700 als relevante Patientenpopulation für die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec festgelegt.

Im Rahmen der Studienrecherche wurden ausschließlich einarmige Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Etranacogene Dezaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-march-2022_en.pdf

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-8-11-november-2021_en.pdf

³ <https://clinicaltrials.gov/>

Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26.07.2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG EGL/AG AbD	9. Juni 2022 18. Juli 2022	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2022	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2022	Beschlussfassung

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Etranacogene Dezaparvovec (Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel))

Vom 4. August 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 4. August 2022 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec zur Behandlung von

„Erwachsenen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1 : 700“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer.

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 Etranacogene Dezaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Für den Vergleich einer Behandlung mit Etranacogene Dezaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentierete zweckmäßige Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

Bei der Erstellung des Konzepts sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben.

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungsnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt bzw. aktualisiert werden. Zudem soll zu den so ermittelten Datenerhebungen und Indikationsregistern eine Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung auf Basis der verfügbaren Information vorgenommen werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec vom 4. August 2022
- Studienrecherche für den Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec vom 1. Juni 2022
- Schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Anwendungsgebiet: AWG (Stand: 31.05.2022)

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätester Zeitpunkt der 13. Januar 2023 vorgesehen.

Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) –

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored segments. The first 15 segments are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'ABD-KONZEPT' is centered in white on the dark blue segment.

ABD-KONZEPT

Projekt: A22-83

Version: 1.1

Stand: 10.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1497

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.08.2022

Interne Projektnummer

A22-83

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

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

Beteiligung von Betroffenen

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

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

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

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

Schlagwörter

Etranacogen Dezaparovec, Hämophilie B, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Etranacogene Dezaparovec, Hemophilia B, Benefit Assessment, Concept

Inhaltsverzeichnis

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

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

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

Abkürzung	Bedeutung
WFH GTR	World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.08.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Etranacogen Dezaparvec beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

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

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

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

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

Methoden

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

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

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

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

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

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

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

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

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

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

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

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

Indikationsregister

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

Das DHR ist ein Indikationsregister und seit 2008 aktiv. Es ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (DHG), der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH), der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V. (IGH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Behandelnde Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich dazu verpflichtet, Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, von Willebrand Syndrom oder Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI oder XIII an das DHR zu melden.

Es gibt 2 Arten der Datenmeldung an das Register, die Sammelmeldung und die erweiterte Datenmeldung (Einzelmeldung). Liegt kein Einverständnis der Patientinnen und Patienten zur erweiterten Datenmeldung vor, melden Ärztinnen und Ärzte aggregierte Daten zu Patientenzahlen (differenziert nach Schweregrad der Erkrankung und Altersgruppen) und

Verbrauch an Gerinnungspräparaten 1-mal jährlich (spätestens bis zum 01.07. des Folgejahres) über eine Sammelmeldung. Liegt eine Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten zur Einzelmeldung vor, werden erweiterte Daten zur Therapie, Diagnose und medizinisch relevanten Ereignissen in pseudonymisierter Form erfasst. Die Meldung von Ereignissen kann in diesem Fall bei Bedarf erfolgen, mindestens jedoch 1-mal jährlich entsprechend den gesetzlichen Vorgaben.

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

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

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das DHR kann sich nach der Erweiterung des Datensatzes (insbesondere die Einführung von Pflichtfeldern für wichtige Ein- und Ausschlusskriterien und Endpunkte sowie einheitlicher Erhebungszeitpunkte) als primäre Datenquelle für eine AbD zu Etranacogen Dezaparvovec eignen. Unter der Annahme, dass das DHR nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, ist eine Einbindung weiterer (internationaler) Register notwendig, um eine ausreichende Rekrutierung für den Nachweis eines Unterschieds auf Basis

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

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer. Wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität nach der Applikation von Etranacogen Dezaparvec erhalten werden kann, kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Es wird daher empfohlen die Patienten im Rahmen der AbD mindestens 3 Jahre zu beobachten.

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

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

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

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

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

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

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

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

Alternative Schätzung zum Umfang der AbD auf Basis der annualisierten Blutungsraten

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

Für den Endpunkt ABR ist aus den Übersichtsarbeiten von Miesbach 2019 und Davis 2019 ersichtlich, dass die ABRs der Vergleichstherapie in den verschiedenen Studien von 0 bis > 4 reichen. Im vorliegenden Konzept werden ABRs von 2,6 bis 3,6 unter der Vergleichstherapie

und ABRs von 0,6 bis 1 für die Intervention sowie Verteilungsverhältnisse zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie von 1:1, 1:2, 1:4 und 1:5 angenommen.

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

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

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

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Etranacogen Dezaparvovec gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die

statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

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

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Etranacogen Dezaparvovec soll die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten durch eine 1-malige Anwendung ersetzen. Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden Fragestellung muss daher ein Verfahren etabliert werden (z. B. mittels Target Trial Emulation), welches einen einheitlichen Beobachtungsstart zwischen den Patienten, die weiterhin mit der Faktor-IX-Prophylaxe behandelt werden und denen, die auf eine Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec wechseln, gewährleistet.

Auswirkungen einer Anpassung des Anwendungsgebiets von Etranacogen Dezaparvovec gemäß Positive Opinion

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

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

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

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

Fazit

Das Konzept zur AbD für Etranacogen Dezaparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^a
I(ntervention)	Etranacogen Dezaparvovec ^b
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ^b
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - thromboembolische Ereignisse <p><i>Ergänzende Informationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</i> ▫ <i>Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</i>
<p>a. Gemäß Auftragskonkretisierung des G-BA ist die Population eingeschränkt auf Patienten mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700. Im vorliegenden Konzept wird die Population nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt; zur Begründung siehe oben.</p> <p>b. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Gentherapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen. Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Gentherapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>AAV5: Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5</p>	

Art und Methodik der Datenerhebung

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

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

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

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
 - Derzeit kann von weniger als 450 erwachsenen Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland ausgegangen werden.
 - Die benötigte Anzahl an Patienten für die AbD lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht konkret abschätzen. Für das wesentliche Therapieziel Blutungsfreiheit, operationalisiert als Anteil der Patienten ohne Blutungsereignis, sind daher verschiedene Szenarien beschrieben. Daran anschließend werden als Alternative verschiedene Szenarien für Schätzungen zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsereignisse, operationalisiert als ABR, dargestellt.
 - Bei der Annahme eines Anteils an Patienten mit Blutungsfreiheit von 25 % unter der Vergleichstherapie ergibt sich bei einem relativen Risiko von 2,5 (entspricht folglich einem Anteil an Patienten mit Blutungsfreiheit von 62,5 % für Etranacogen Dezaparovec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Etranacogen Dezaparovec unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ($RR = 2,0$) abzuleiten. Bei einem entsprechenden Anteil an Respondern von 30 % unter der Vergleichstherapie werden bei einem RR von 2,5 (entspricht einem Anteil an Respondern von 75 % unter Etranacogen Dezaparovec) aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 764 Patienten benötigt.
 - Unter der Annahme einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparovec und von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,23) und einem Verteilungsverhältnis der Therapien von 1:4 wird unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese (Rate Ratio = 0,5) eine Stichprobengröße von insgesamt 201 Patienten benötigt. Bei einer höheren ABR unter Etranacogen Dezaparovec von 0,8 bzw. 1 werden bei einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,31 bzw. 0,38) aufgrund der niedrigeren Risikoreduktion größere Stichproben (486 bzw. 1616 Patienten)

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

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

Auswertung der Datenerhebung

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

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec

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

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

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

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

2 Fragestellung des Berichts

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

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

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

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

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

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

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

3 Projektverlauf

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

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

Änderung im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 10.03.2023 ersetzt die Version 1.0 des AbD-Konzepts vom 13.01.2023. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Abschnitt 5.5.2, Absatz „Alternative Schätzung zum Umfang der AbD auf Basis der annualisierten Blutungsraten“ wurde ein missverständlicher Satzabschnitt entfernt und der Folgesatz sprachlich angepasst.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit des AbD-Konzepts.

4 Methoden

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

Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparovec

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

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

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

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

Recherche nach Indikationsregistern

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

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

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

Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patienten aus Deutschland dokumentiert.

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

Informationsbewertung

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

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

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [3]).
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD.

Konzeptentwicklung

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

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec

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

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

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^a
I(ntervention)	Etranacogen Dezaparvovec ^b
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ^b
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - thromboembolische Ereignisse <p><i>Ergänzende Informationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</i> ▫ <i>Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</i>
<p>a. Gemäß Auftragskonkretisierung des G-BA ist die Population eingeschränkt auf Patienten mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700. Im vorliegenden Konzept wird die Population nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt; zur Begründung siehe Fließtext in diesem Abschnitt.</p> <p>b. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Genterapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen. Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Genterapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>AAV5: Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5</p>	

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

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

5.3 Verfügbare Datenquellen

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

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

5.3.1 Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparovec

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

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

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

5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen

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

5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen

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

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Etranacogen Dezaparovec

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

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

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

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

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

Im Approval Letter der FDA wird die folgenden Datenerhebung beauftragt:

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

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

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

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

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

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

Dosisfindungsstudie CT-AMT-061-01

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

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

Studie HOPE-B

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

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

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

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

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

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

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

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

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

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

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

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

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

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

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

5.4.2 Charakterisierung der Register

Deutsches Hämophileregister (DHR)

Das DHR ist ein Indikationsregister und seit 2008 aktiv. Es ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (DHG), der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH), der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V. (IGH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [38]. Behandelnde Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich dazu verpflichtet, Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, von Willebrand Syndrom oder Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI oder XIII an das DHR zu melden [39]. Bis zum Jahr 2019 sollten durch das DHR vor allem Informationen zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen erfasst werden. Durch die überarbeiteten Leitlinien zur klinischen Prüfung von rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII- und Faktor-IX-Produkten der EMA [40,41] und der folgenden Novellierung des Transfusionsgesetzes (TFG) im Jahr 2019 wurden umfangreiche Anpassungen am Datensatz des DHR vorgenommen. Ziel war dabei u. a., eine Zusammenführung verschiedener Registerdaten zu vereinfachen und durch umfassendere Datensätze die Registerdaten auch für die Forschung zu nutzen [19].

Es gibt 2 Arten der Datenmeldung an das Register, die Sammelmeldung und die erweiterte Datenmeldung (Einzelmeldung). Liegt kein Einverständnis der Patientinnen und Patienten zur erweiterten Datenmeldung vor, melden Ärztinnen und Ärzte aggregierte Daten zu Patientenzahlen (differenziert nach Schweregrad der Erkrankung und Altersgruppen) und Verbrauch an Gerinnungspräparaten 1-mal jährlich (spätestens bis zum 01.07. des Folgejahres) über eine Sammelmeldung [42]. Liegt eine Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten zur Einzelmeldung vor, werden erweiterte Daten zur Therapie, Diagnose und medizinisch relevanten Ereignissen in pseudonymisierter Form erfasst. Die Meldung von Ereignissen kann in diesem Fall bei Bedarf erfolgen, mindestens jedoch 1-mal jährlich entsprechend den gesetzlichen Vorgaben [42-44].

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

European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)

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

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

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

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

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

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

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

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

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

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

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

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

DHR

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

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

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

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

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

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

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

Vollständigkeit

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

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

Verpflichtend zu dokumentierende Angaben im Register

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

Pflichtfelder für Ein- und Ausschlusskriterien

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

Pflichtfelder zur Erhebung der relevanten Endpunkte für die AbD

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

Einheitliche Meldezeitpunkte

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

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität), Erhebungszeitpunkte

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

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

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

Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE)

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

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

Erhebung von Confoundern

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

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

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

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

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

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

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

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

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

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für Etranacogen Dezaparvovec qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

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

Einbindung weiterer Register

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

Datenerhebung und Datenauswertung

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

Dies umfasst insbesondere

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

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

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

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

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

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

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

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

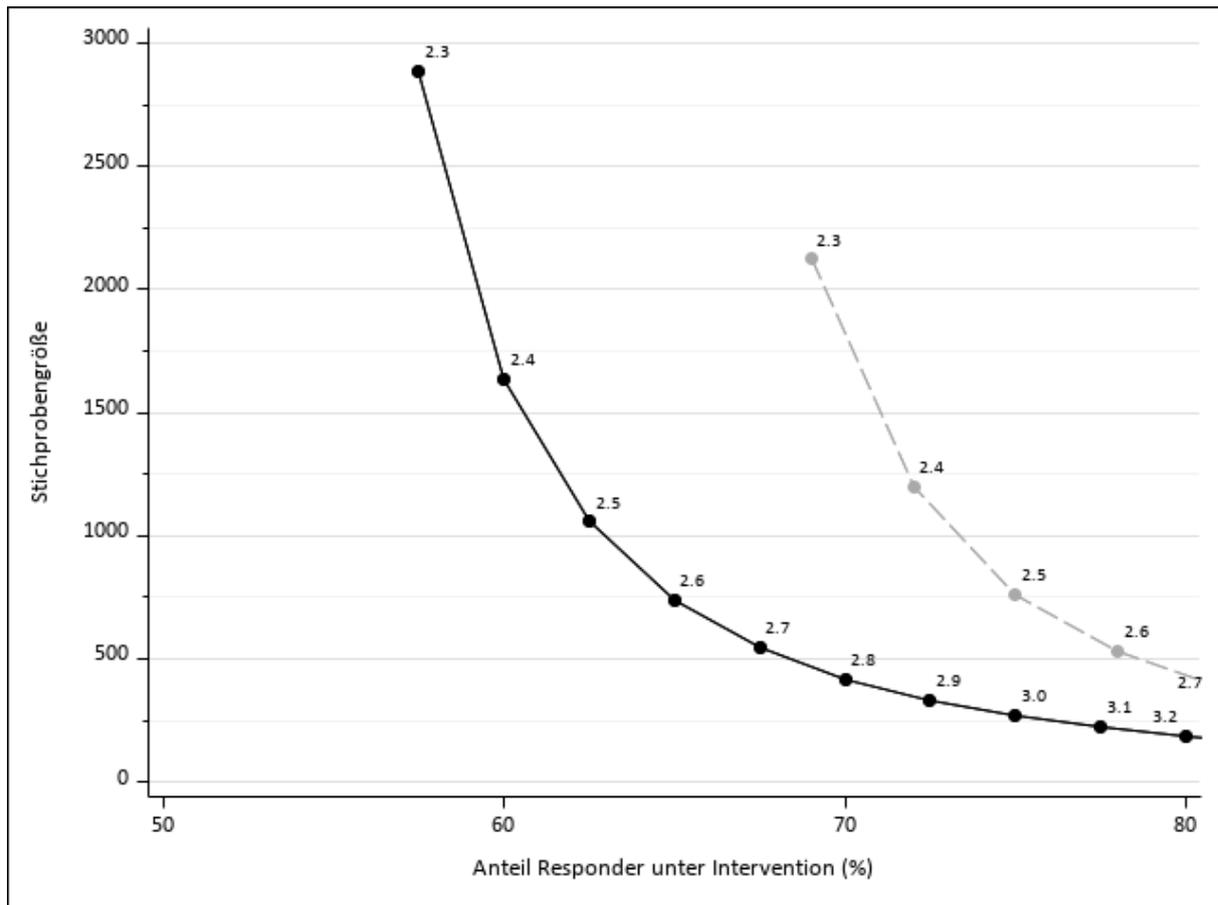


Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung. Anteil der Responder unter Vergleichstherapie von 25 % (schwarz) und 30 % (grau). Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$

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

Einfluss unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse auf die Stichprobengröße

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

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

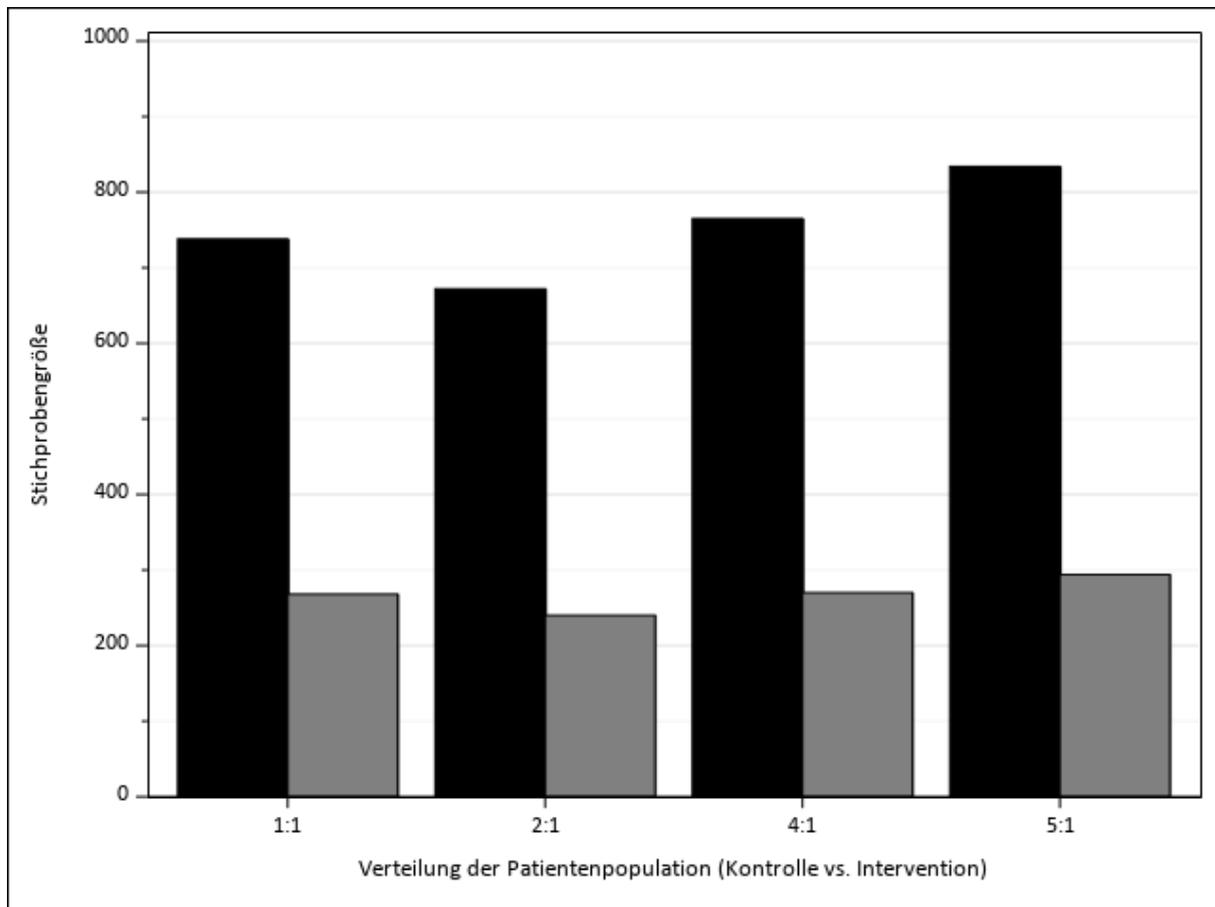


Abbildung 2: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 25 %.
Anteile an Respondern unter der Intervention: 65 % (schwarz) und 75 % (grau).
Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$

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

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

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

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

Alternative Schätzung zum Umfang der AbD auf Basis der annualisierten Blutungsraten

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

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

Übersichtsarbeiten untersuchten Studien wird davon ausgegangen, dass bei diesen ABRs behandelte Blutungen berücksichtigt wurden. In der Studie HOPE-B betrug die ABR für alle Blutungsepisoden 1,51, die ABR für mit Faktor-IX behandelte Blutungsepisoden betrug 0,84, bei einem Beobachtungszeitraum von 7 bis 18 Monate nach Infusion der Gentherapie [16]. Im vorliegenden Konzept werden ABRs von 2,6 bis 3,6 unter der Vergleichstherapie und ABRs von 0,6 bis 1 für die Intervention sowie Verteilungsverhältnisse zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie von 1:1, 1:2, 1:4 und 1:5 angenommen.

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

Einfluss unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse auf die Stichprobengröße

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

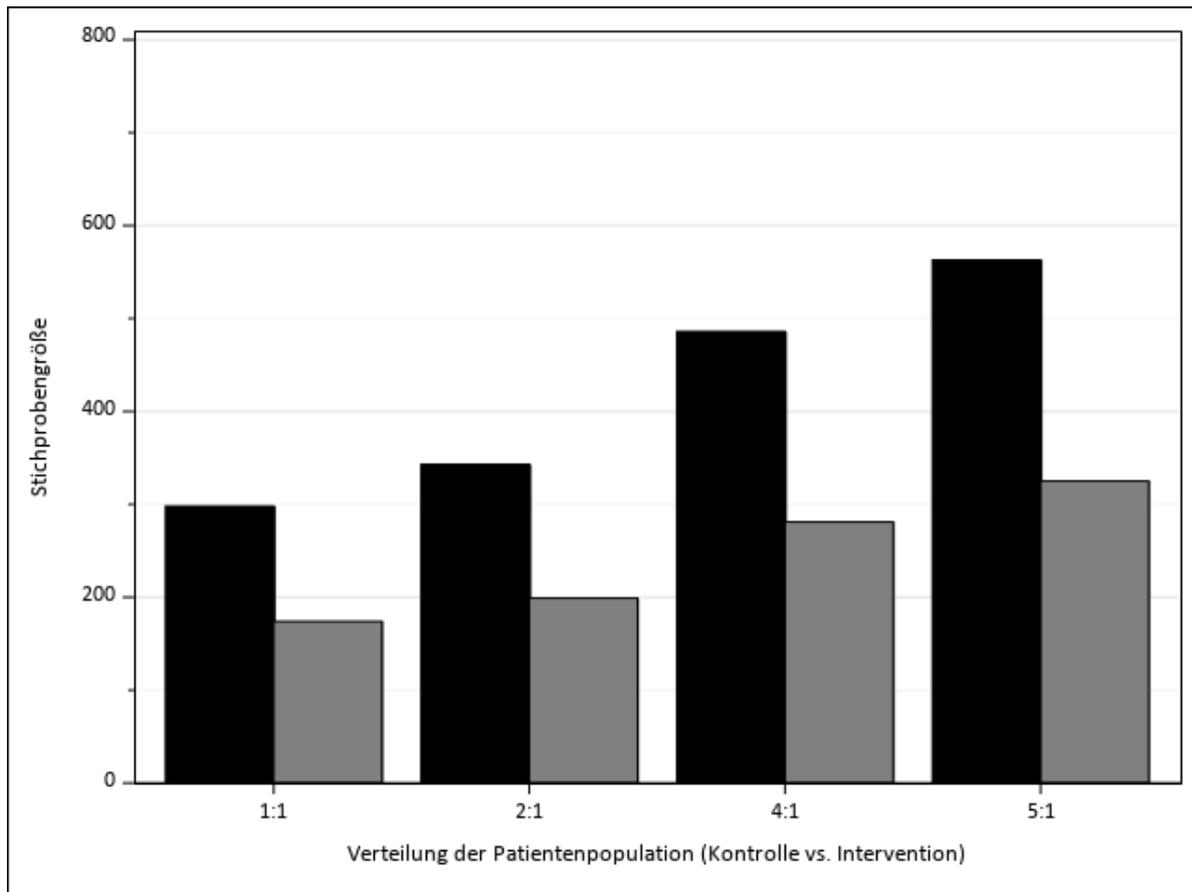


Abbildung 3: Stichprobengröße für ABR von 0,8 unter Etranacogen Dezaparvovec. ABR unter der Vergleichstherapie: 2,6 (schwarz) und 3 (grau). Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese Rate Ratio = 0,5; Dispersion = 1,5

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

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

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

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

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

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

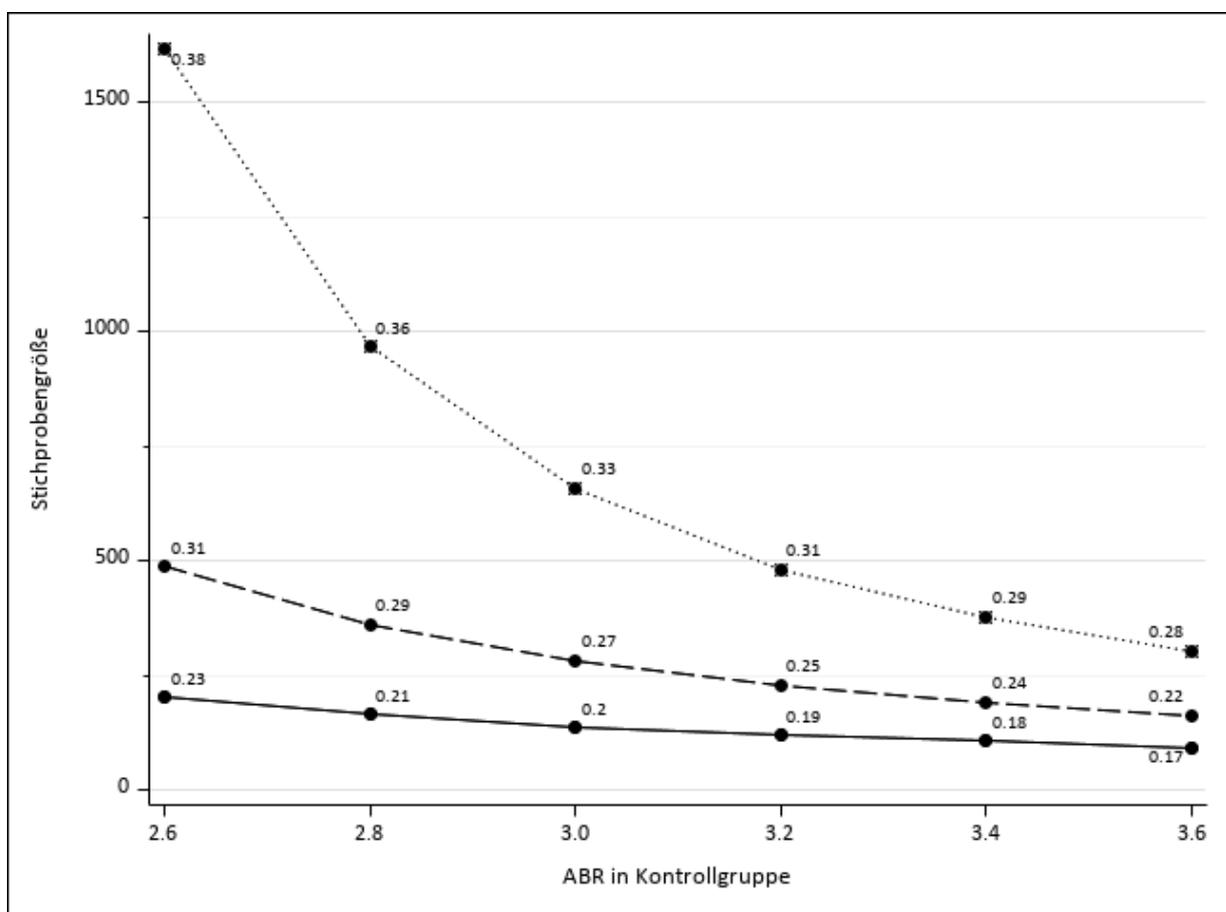


Abbildung 4: Stichprobengrößen bei einer 1:4-Rekrutierung (Intervention:Vergleichstherapie). ABR unter Etranacogen Dezaparovec von 0,6 (durchgezogen), 0,8 (gestrichelt) und 1 (gepunktet). Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese Rate Ratio =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

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

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

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

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

Zusammenfassung zum Umfang der AbD

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

5.5.3 Auswertung der Daten

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

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

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

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

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

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

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

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

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

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

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

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

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

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

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

Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts bei vergleichender Registerstudie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

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

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

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

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

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

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

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

6 Diskussion

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

Studien aus Auflagen der Zulassungsbehörden nicht ausreichend für Nutzenbewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [2]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall könnte die Durchführung einer randomisierten Registerstudie somit einerseits die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und andererseits eine sinnvolle Maßnahme zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts des Interventions- und Kontrollarms darstellen (siehe Abschnitt 5.4.3).

7 Fazit

Das Konzept zur AbD für Etranacogen Dezaparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^a
I(ntervention)	Etranacogen Dezaparvovec ^b
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ^b
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - thromboembolische Ereignisse <p><i>Ergänzende Informationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</i> ▫ <i>Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</i>
<p>a. Gemäß Auftragskonkretisierung des G-BA ist die Population eingeschränkt auf Patienten mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700. Im vorliegenden Konzept wird die Population nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt; zur Begründung siehe Fließtext in Abschnitt 5.2.</p> <p>b. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Gentherapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen. Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Gentherapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>AAV5: Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5</p>	

Art und Methodik der Datenerhebung

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

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
 - Derzeit kann von weniger als 450 erwachsenen Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland ausgegangen werden.
 - Die benötigte Anzahl an Patienten für die AbD lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht konkret abschätzen. Für das wesentliche Therapieziel Blutungsfreiheit, operationalisiert als Anteil der Patienten ohne Blutungsereignis, sind daher verschiedene Szenarien beschrieben. Daran anschließend werden als Alternative verschiedene Szenarien für Schätzungen zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsereignisse, operationalisiert als ABR, dargestellt.
 - Bei der Annahme eines Anteils an Patienten mit Blutungsfreiheit von 25 % unter der Vergleichstherapie ergibt sich bei einem relativen Risiko von 2,5 (entspricht folglich einem Anteil an Patienten mit Blutungsfreiheit von 62,5 % für Etranacogen Dezaparvovec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Etranacogen Dezaparvovec unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten. Bei einem entsprechenden Anteil an Respondern von 30 % unter der Vergleichstherapie werden bei einem RR von 2,5 (entspricht einem Anteil an Respondern von 75 % unter Etranacogen Dezaparvovec) aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 764 Patienten benötigt.
 - Unter der Annahme einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec und von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,23) und einem

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

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

Auswertung der Datenerhebung

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

8 Literatur

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

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

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

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

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

56. Davis J, Yan S, Matsushita T et al. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *J Med Econ* 2019; 22(10): 1014-1021.
<https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2019.1620246>.
57. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G et al. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Adv* 2019; 3(21): 3241-3247. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000811>.
58. Hilton JF. Designs of superiority and noninferiority trials for binary responses are noninterchangeable. *Biom J* 2006; 48(6): 934-947.
<https://dx.doi.org/10.1002/bimj.200510288>.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_BAnz.pdf.
60. Zhu H. Sample Size Calculation for Comparing Two Poisson or Negative Binomial Rates in Noninferiority or Equivalence Trials. *Stat Biopharm Res* 2017; 9(1): 107-115.
<https://dx.doi.org/10.1080/19466315.2016.1225594>.
61. Ragni MV. Rationale for a randomized controlled trial comparing two prophylaxis regimens in adults with severe hemophilia A: the Hemophilia Adult Prophylaxis Trial. *Expert Rev Hematol* 2011; 4(5): 495-507. <https://dx.doi.org/10.1586/ehm.11.52>.
62. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36.
<https://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.
63. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
64. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.

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

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern

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

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

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

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

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

Suche nach Studien zu Etranacogen Dezaparovvec

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
etranacogene dezaparovvec OR AMT-061

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
etranacogene dezaparovvec OR AMT-061 OR AMT 061 OR AMT061

Anhang C Rückmeldung zum Deutschen Hämophilieregister

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

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

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Etranacogen Dezaparvec 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 ist tasks. J. Clin. Med. 2020, 9, 3408; doi:10.3390/jcm9113408

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

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

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

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

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

nein ja

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

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

nein ja

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

ab dem Zeitpunkt der Zulassung mit einer Vorlaufzeit von ___ Monaten

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

nein

ja

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

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

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

nein ja

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

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

Die Angaben zu den molekulargenetischen Befunden sind keine Pflichtfelder.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

Generell können im dhr PRO-Fragebögen angeboten werden.

12. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

13. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

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

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

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

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

nein ja teilweise

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

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

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

nein ja teilweise

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

Nur für Arzneimittel zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja

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

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

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

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

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

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

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Die ärztliche Person, die den Patienten dauerhaft behandelt ist meldepflichtig

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

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

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

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

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

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

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

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

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

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

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

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

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

nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

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

nein ja teilweise

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

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

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja teilweise

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

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

36. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

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

nein ja unklar

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

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

und mit folgender Frist: _____ Monate

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

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

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

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

nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

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

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Jedem Patienten ist ein „unique identifier“ zugeordnet, der mittels eines Hash-Verfahrens aus der 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.

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

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filterungsmöglichkeiten:

Im dhr sind die Patientendaten dem behandelnden Zentrum zugeordnet.

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

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

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

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

nein ja

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

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

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

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

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

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

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

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

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

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

i)

ii)

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

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

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

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

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

sehr gut ausreichend ungenügend

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

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

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

nein

ja

unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anhang G Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
Vergleichstherapie**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
Vergleichstherapie**

Vorgang: 2022-AbD-005 Etranacogen Dezaparvovec

Stand: Mai 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Etranacogen Dezaparvovec [Hämophilie B ohne Inhibitoren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

- Albutrepenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 1. Dezember 2016 und Beschluss vom 7. April 2022)
- Eftrenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 15. Dezember 2016)
- Nonacog beta pegol (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 19. April 2018)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Etranacogen Dezaparvovec / Hemgenix	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.
Faktor-IX-Präparate	
Rekombinante Präparate	
Nonacog alfa B02BD09 BeneFix®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. [FI 09/2020]
Nonacog gamma B02BD29 Rixubis®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert. [FI 11/2019]
Albutrepenonacog alfa B02BD33 Idelvion®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. [FI 02/2021]
Nonacog beta pegol B02BD36 Refixia®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). [FI 02/2022]
Eftrenonacog alfa B02BD04	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Alprolix® [FI 02/2021]

aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate

Faktor IX
B02BD04
AlphaNine®
Berinin®
Mononine®
Octanine®

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bzw. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)

Faktor IX
B02BD04
Haemonine®

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter.
[FI 05/2022]

Faktor IX
B02BD04
Immunine®

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen.
[FI 08/2022]

Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren

Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X
Beriplex®
Cofact®
B02BD01

- [...]
- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem angeborenem Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors, sofern keine Einzelfaktorkonzentrate zur Verfügung stehen

[FI Beriplex, 04/2022]

Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X
B02BD01

- [...]
- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht.
- Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prothromplex®

[FI 06/2022]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Hämophilie B

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 21. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen	28

Abkürzungsverzeichnis

AICC	Anti-Inhibitor Coagulant Complex
AJBR	annualized joint bleeding rates
APCC	Activated Prothrombin Complex Concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CB	consensus based
CFC	Clotting factor concentrates
CVAD	central venous access devices
CWH	child with haemophilia
DDAVP	Desmopressin
EHL	Extended half-life
FEIBA	Factor eight inhibitor bypassing activity
FFP	Fresh frozen plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICH	intracranial hemorrhage
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NF	Nanofiltered
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCC	prothrombin complex concentrates
PK	pharmacokinetic
PTP	previously treated patients
PUP	previously untreated patients
PWH	people with haemophilia
RR	Relatives Risiko
SHA	severe haemophilia A
SHB	severe haemophilia B
SHL	standard half-life
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Personen mit

- Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren
- schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Indikation Hämophilie B durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.02.2022 durchgeführt, die folgende am 10.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 355 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Olasupo OO et al., 2021 [1].

Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B

Fragestellung

To determine the effectiveness of clotting factor concentrate prophylaxis in managing previously treated individuals with hemophilia A or B, for improving short- and long-term outcomes measured by one or more of the following.

Methodik

Population:

- individuals with congenital hemophilia A or B, receiving secondary prophylaxis

Intervention:

- intravenous clotting factor concentrates administered as prophylactic treatment in any formulation (e.g. fresh frozen plasma, cryoprecipitate, lyophilised plasmaderived clotting factor concentrate, or recombinant clotting factor concentrate), any concentration, any frequency and any dose

Komparator:

- no treatment, placebo, on-demand treatment, or with one or more different prophylaxis regimens

Endpunkte:

- Primary outcomes: 1. Number of joint bleeding episodes or joint bleeding frequency, during the trial, 2. Orthopedic joint score or clinical joint function, 3. QoL on validated scales (disease-specific where possible)
- Secondary outcomes: 1. Number of total bleeding episodes or total bleeding frequency during the trial period, 2. Pain scores, 3. Radiologic joint score or radiologic measurements or descriptions of joint damage, 4. Clotting factor concentrate plasma levels, 5. Time loss to school or employment, 6. Integration into society (i.e. absenteeism), 7. Scores on scales recording feeling of well-being and global functioning, 8. Economic data: cost-effectiveness, cost-benefit, cost-utilisation, cost-minimisation, 9. Any reported adverse effects or toxicity of clotting factor concentrates (e.g. inhibitors, reactions, transmission of infection)

Recherche/Suchzeitraum:

- Date of the most recent search of the Group's Coagulopathies Trials Register: 24 February 2021. We also searched the following databases and trial registries: 1. MEDLINE Ovid (1946 to June 2016 – search carried out by authors of a previous version of this review 2. Embase Ovid

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane ROB

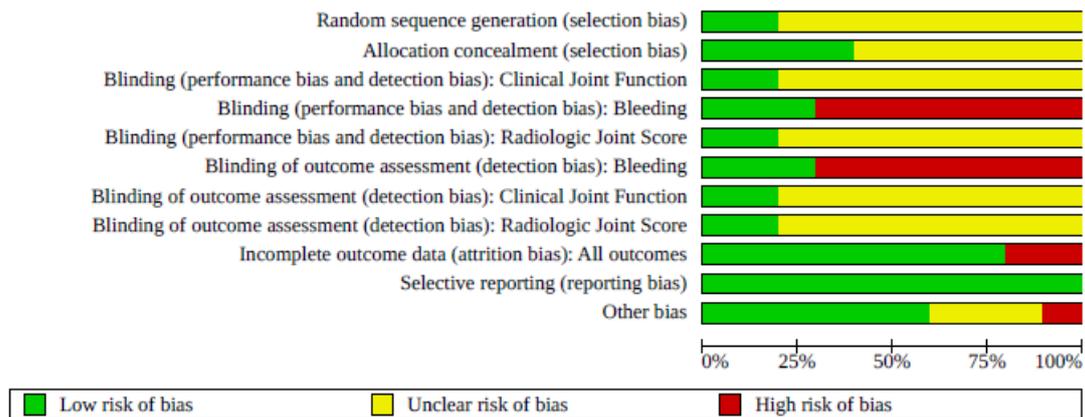
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven Randomised or quasi-randomised controlled trials

Qualität der Studien:

Figure 1. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Comparison of two prophylaxis regimens

Prophylaxis regimen compared with another prophylaxis regimen for previously treated individuals with haemophilia A or B

Patient or population: children or adults with hemophilia A or B

Settings: outpatient

Intervention: secondary prophylaxis

Comparison: secondary prophylaxis

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Prophylaxis regimen	Prophylaxis regimen				
Number of joint bleeding episodes per year (AJBR)	No difference was seen between prophylaxis regimens in any of the studies. Thrice-weekly higher dose prophylaxis regimen compared to a twice-weekly lower dose regimen, MD -1.70 (95% CI -5.06 to 1.66) (LEOPOLD II 2015).		N/A	219 participants (3 trials)	⊕⊕⊕⊕ low^a	We were unable to combine results in a meta-analysis due to the different prophylaxis regimens used in each trial.
Follow-up: 12 months	PK-guided prophylaxis targeting trough levels of 8% to 12% compared to targeting trough levels of 1% to 3%, MD -1.50 (95% CI -3.54 to 0.54) (n = 115 participants) (PROPEL III 2020).					
	Low frequency prophylaxis (100 IU / kg once a week) compared to standard frequency regimen (50 IU / kg twice a week, MD of 1.70 (95% CI -1.09 to 4.49) (Valentino 2014).					
Number of total bleeds per year (ABR)	There was no difference in total number of bleeds between prophylactic regimens in five trials (Aronstam 1977; LEOPOLD II 2015; PROPEL III 2020; Valentino 2012; Valentino 2014).		N/A	310 participants (7 trials)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	Due to heterogeneity of intervention and design, none of the trials we were unable to combine data from any of the trials (LEOPOLD II 2015).
Follow-up: 12 months	A twice-a-week regimen (7.5 IU/kg) was favoured over a once-a-week regimen (15 IU/kg), MD 11.20 (5.81 to 16.59) (Morfini 1976) and a prophylaxis group with dosing producing at least 0.25 IU/mL of factor VIII showed a significant reduction in overall bleed-					



	ing frequency compared to a dosing regimen producing at least 0.01IU/mL once weekly, MD 3.44 (95% CI 2.42 to 4.46) (Aronstam 1976).				
Treatment-related adverse events	One trial reported no difference in total treatment-emergent adverse events, MD 1.00 (95% CI 0.54 to 1.84) at 32 weeks (Valentino 2014). A further trial reported no difference between treatment regimens in mean rates of adverse events (Valentino 2012).	N/A	223 participants (3 trials)	⊕⊕⊕⊕ very low a,d	Three trials did not report the rate of adverse events by treatment groups (Aronstam 1977; LEOPOLD II 2015; Morfini 1976). The LEOPOLD II trial reported three treatment related adverse events but gave no further detail (LEOPOLD II 2015). There was no reported inhibitor development reported in six of the trials in this comparison (Aronstam 1976; Aronstam 1977; LEOPOLD II 2015; Morfini 1976; Valentino 2012; Valentino 2014).
Follow-up: 32 weeks to 12 months	In the study targeting different trough levels, no serious adverse event was treatment-related in the arm targeting trough levels of 1% to -3%, and in the arm targeting trough levels of 8% to -12%, one serious adverse event was estimated to be treatment-related (PROPEL III 2020).				

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ABR: annualised bleed rate; AJBR: annualised joint bleed rate; CI: confidence interval; FIX: factor IX; RR: risk ratio; MD: mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

a. Downgraded twice due to risk of bias in the included trials, particularly across the domains of randomisation and allocation concealment. The trials were also considered at high risk of bias due to lack of blinding

b. Downgraded once due to imprecision as a result of small sample sizes. Although the total number of participants included in this outcome is 390, none of the studies could be combined and so we have based our assessment on the numbers in individual trials. The two trials that showed a difference between regimens included nine and 10 participants.

c. Downgraded twice due to an unclear or high risk of bias across many of the domains with particular concern around randomisation procedures, allocation concealment and blinding.

d. Downgraded once due to imprecision from small sample size and low event rates. Although the total number of participants is reasonable, none of the trials could be combined and so we have based our judgement on the numbers in the individual trials.

Summary of findings 2. Prophylaxis with standard therapeutic factor concentrate compared to pegylated liposome FVIII formulation

Prophylaxis with standard clotting factor concentrate compared with pegylated liposome FVIII formulation for previously treated individuals with haemophilia A

Patient or population: children or adults with hemophilia A

Settings: outpatient

Intervention: prophylaxis using investigational BAY 79-4980

Comparison: standard secondary prophylaxis

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Prophylaxis using investigational BAY 79-4980	Standard prophylaxis				
AJBR Follow-up: 12 months	The mean number of joint bleeding in the prophylaxis arm using investigational drug BAY 79-4980 was 12.2.	The mean number of joint bleeding in the standard prophylaxis regimen (5.0), was 7.20 lower (11.01 lower to 3.39 lower)	MD -7.20 (-11.01 to -3.39)	143 participants (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ low a,b	More participants withdrew consent in the investigational drug arm. The trial was prematurely discontinued by the sponsor based on the recommendation of an independent data and safety monitoring board.
ABR Follow-up: 12 months	The mean number of total bleeds in the prophylaxis arm using investigational drug BAY 79-4980 was 15.	The mean number of total bleeds in the standard prophylaxis regimen (5.8), was 9.20 lower (13.07 lower to 5.33 lower)	MD -7.20 (-13.07 to -5.33)	143 participants (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ low a,b	More participants withdrew consent in the investigational drug arm. The trial was prematurely discontinued by the sponsor based on the recommendation of an independent data and safety monitoring board.
Any reported adverse effects Follow-up: 12 months	No specific information was given about the presence/absence of adverse events in the BAY 79-4980 group.	One participant in the prophylaxis group reported three serious adverse events, which were deemed to be drug related.	Not estimable	143 participants (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ low a,b	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ABR: annualised bleed rate; **AJBR:** annualised joint bleed rate; **CI:** confidence interval; **MD:** mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

a. Downgraded once due to high risk of bias due to attrition bias from incomplete outcome data.

b. Downgraded once due to premature study discontinuation.

Summary of findings 3. Prophylaxis regimen versus on-demand treatment

Prophylaxis regimen compared with on-demand treatment for previously treated individuals with haemophilia A or B

Patient or population: children and adults with haemophilia A or B

Settings: outpatient

Intervention: secondary prophylaxis

Comparison: on-demand treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	On-demand treatment	Prophylaxis regimen				
Number of joint bleeding episodes or joint bleeding frequency Follow-up: 12 months	The mean number of joint bleeding episodes in the on-demand treatment group was 34	The mean number of joint bleeding episodes in the prophylaxis regimen group was 30.34 lower (46.95 lower to 13.73 lower)	MD -30.34 (-46.95 to -13.73)	164 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ low ^{a,b}	The data from the A-LONG trial suggests the same; however, these data were reported with medians, hence could not be included in the analysis.
Number of total bleeds per year	The mean number of total bleeds in the	The mean number of total bleeds in the prophylaxis regimen group was	MD -40.24 (-64.04 to -16.44)	164 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ low ^{a,b}	The data from the A-LONG trial suggests the same effect; however, these data were reported
or bleeding frequency Follow-up: 12 months	on-demand treatment group was 44	40.24 lower (64.04 lower to 16.44 lower)				with medians, hence could not be included in the analysis (A-LONG 2014). When comparing the overall bleeding frequency in 9 participants in the Aronstam cross-over trial, there was a significant reduction in the overall bleeding frequency in the prophylaxis group
Any reported adverse events Follow-up: 12 months	415 per 1000 (27 per 65)	712 per 1000 (47 per 66) The number of participants with adverse events in the prophylaxis regimen group was 1.71 times higher (1.24 times higher to 2.37 times higher)	RR 1.71 (1.24 to 2.37)	131 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	The 2 trials were open-label trials with unclear risk of bias for randomised sequence generation (A-LONG 2014; SPINART 2013). The LEOPOLD II trial did not give the distribution of adverse events across groups, but there were 3 reported treatment-related adverse events while no participant developed an inhibitor during the course of treatment (LEOPOLD II 2015). In the 1976 Aronstam trial, one participant developed antigen-negative hepatitis and was removed from the remaining duration of the trial (Aronstam 1976).

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio; **MD:** mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

a. Downgraded once due to high risk of bias due to performance and detection bias attributed to open-label studies.

b. Downgraded once due to high levels of heterogeneity across trials.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is evidence from randomised controlled trials that the use of prophylactic clotting factor concentrate may result in reduced frequency of total bleeds, and likely improves joint function and quality of life in people with severe or moderate haemophilia A and B.

3.2 Systematische Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten systematischen Reviews vor.

3.3 Leitlinien

Srivastava A et al., 2020 [3].

World Federation of Hemophilia (WFH)

WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition

Zielsetzung/Fragestellung

Guideline for the management of haemophilia.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and EMBASE, covering the period from January 1, 2000, to the date of the search between May and November 2019.

LoE / GoR

- No LoE and SoR caused by low level of evidence in this field. In the interest of transparency the WFH guideline recommendations were not graded but were clearly marked "CB" for consensus-based.
- Following the drafting of the recommendations by the assigned healthcare professionals, each set of recommendations went through the modified Delphi consensus process.

Empfehlungen

Chapter 5: Hemostatic Agents

Recommendation 5.1.1:

For patients with hemophilia, the WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived clotting factor concentrates.

REMARK: The choice between these classes of product must be made according to local criteria including availability, cost, and patient preferences. CB

Recommendation 5.2.1:

For people with hemophilia, the WFH recommends the use of products that have been accepted by the official regulatory agencies responsible for protecting and promoting public health with consideration given to the plasma quality (i.e., purity of the product) and the manufacturing process (i.e., viral inactivation/elimination).

- REMARK: A plasma-derived product created by a process that incorporates two viral reduction steps should not automatically be considered better than one that only has one specific viral inactivation step. If only one step is used, this step should preferably inactivate viruses with and without lipid envelopes. Most recently, licensed products use two orthogonal viral inactivation/ elimination steps.
- REMARK: Current prothrombin complex concentrates should be considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. CB

5.3. Clotting factor concentrates (CFCs)

FIX CFCs

- All currently marketed plasma-derived and recombinant FIX products are listed in the WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. 3 Consult the individual product inserts for details.
- FIX CFCs are categorized into two classes:
 - Pure FIX CFCs, which may be plasma-derived or recombinant (see below for information on EHL FIX CFCs);
 - FIX CFCs that also contain factors II, VII, IX, and X, known as prothrombin complex concentrates (PCCs), which are nowadays only rarely used. Whenever possible, the use of pure FIX concentrates is preferable for the treatment of hemophilia B 8,9 as they are associated with a reduced risk of thrombosis and disseminated intravascular coagulation compared to PCCs, particularly in the following instances:
 - surgery;
 - liver disease;
 - intensive exposure, i.e., prolonged therapy at high doses;
 - previous thrombosis or known thrombotic tendency;
 - concomitant use of drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents.

Recommendation 5.3.3:

- For treatment of FIX deficiency in patients with hemophilia B, the WFH recommends a product containing only FIX rather than prothrombin complex concentrates (PCCs), which also contain other clotting factors, such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture and may predispose the patient to thromboembolism.

REMARK: Pure FIX products have reduced risk of thrombosis or disseminated intravascular coagulation, compared to what was observed with large doses of older-generation PCCs.

REMARK: Current PCCs are considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. Nevertheless, in cases of intensive treatment (e.g., perioperative management), prothrombotic clotting factors may accumulate in plasma and may increase the risk for thromboembolic complications. When PCCs are used in high doses in order to normalize FIX levels, thromboprophylaxis should be considered. CB

Recommendation 5.3.4:

- For hemophilia B patients requiring prolonged therapy at high doses, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.5:

- For hemophilia B patients undergoing surgery, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.6:

- For hemophilia B patients with liver disease, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.7:

- For hemophilia B patients with previous thrombosis or known thrombotic tendency, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.8:

- For hemophilia B patients concomitantly using drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Dosage/administration

- FIX CFCs are available in vials labelled with the product potency, ranging from approximately 250-4000 IU per vial.
- In the absence of an inhibitor, each IU of plasma-derived or recombinant SHL FIX per kilogram of body weight infused intravenously will raise the plasma FIX level by approximately 1 IU/dL.
- The half-life of SHL FIX is approximately 18-24 hours. Guidelines for PK studies on FIX CFCs include at least 8 blood samplings taken over a period of 72 hours (additional samplings over up to 2 weeks for EHL FIX). However, for dose tailoring in routine practice, useful PK parameters can be estimated from population PK models which enable Bayesian estimation of individual PK from limited samples. 15

Recommendation 5.3.9:

- For patients with hemophilia B receiving FIX concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends pharmacokinetic monitoring.

REMARK: Peak factor level should be measured 15-30 minutes after the infusion to verify calculated dose. Plasma half-life can be determined via full PK (10-11 blood samplings taken over a period of 1-2 weeks), or with limited sampling in combination with population PK estimates. CB

- Unmodified recombinant FIX (rFIX) CFCs have a lower recovery than plasma-derived FIX CFCs, such that each unit of FIX infused per kilogram of body weight will raise FIX activity by approximately 0.8 IU/dL in adults and 0.7 IU/dL in children under 15 years of age. 22
- To calculate dosage, multiply the patient 's weight in kilograms by the FIX level in IU/dL desired.
 - Example: 50 kg body weight × 40 (IU/dL level desired) = 2000 IU of plasma-derived FIX.
 - For rFIX, the dose is calculated as 2000 IU ÷ 0.8 (or 2000 IU × 1.25) = 2500 IU for adults, and 2000 IU ÷ 0.7 (or 2000 IU × 1.43) = 2860 IU for children.
- FIX CFCs should be infused slowly over several minutes as specified in the product insert. 14 The patient 's peak FIX level should be measured approximately 15-30 minutes after infusion to verify the expected FIX activity of the dose given. 12
- For patients undergoing surgery or those with severe bleeds that require frequent infusions, laboratory monitoring of FIX levels is required including measurement of FIX trough level to aid in the calculation of subsequent doses. (See Chapter 3: Laboratory Diagnosis and Monitoring – Factor assays, and Chapter 9: Specific Management Issues – Surgery and invasive procedures.)
- Purified FIX CFCs may also be administered by continuous infusion (as with FVIII CFCs).
- Allergic reactions may occur with infusions of both recombinant and plasma-derived FIX CFCs (in approximately 2%-4% of cases). These are often associated with anti-FIX inhibitors.

Extended half- life products

Rationale for development of EHL CFCs

- The frequency of infusions using SHL CFCs is associated with an increased burden of treatment and often leads to poor adherence to prophylaxis regimens. 23 Annualized bleeding rates (ABRs) are not always zero with prophylaxis with SHL CFCs, and joint disease can still appear in young adults. 24,25 EHL products were developed to address the need to reduce the treatment burden of prophylaxis and to maintain higher factor trough levels to improve bleed prevention.

Recommendation 5.3.10:

- For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the half-life of clotting factor concentrates. CB

Safety and efficacy of EHL products

- All registered EHL products have been shown to be efficacious in the prevention and treatment of bleeds in children, adolescents, and adults. Over 90% of bleeds were successfully treated with a single administration, and the efficacy in bleed prevention resulted in ABRs <4-5 across all EHL products. Hemostatic efficacy was demonstrated in a variety of minor and major surgeries. 32
- In previously treated children, adolescents, and adults, no increased risk of new inhibitor development has been observed in those receiving EHL FVIII/FIX products; all clinical trials in previously treated patients (PTPs) have demonstrated either no inhibitor development or very low incidence rates that were within regulatory safety limits.
- EHL products have been given to previously untreated patients (PUPs), either as part of clinical PUP studies or outside of studies. Although inhibitor development has been reported in such settings, no substantial difference in levels of inhibitor development has been observed with EHL compared to SHL products. However, no completed trial in PUPs has yet been published in full.

Activated prothrombin complex concentrate (aPCC)

- Recommendation 5.4.2: For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. CB
- Recommendation 5.4.3: The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. CB

Recommendation 5.4.2:

- For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. CB

Recommendation 5.4.3:

- The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. CB
- In addition to bypassing agents, non-factor replacement therapies (e.g., emicizumab) are becoming available that offer new treatment paradigms including for the treatment of inhibitors.
- See 5.7 Non-factor replacement therapies, below; and Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia – Prophylaxis using non-factor replacement therapies.

5.5 | Other plasma products

Recommendation 5.5.1:

- For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.

REMARK: The WFH supports the use of CFCs in preference to cryoprecipitate or FFP due to concerns about quality, safety, and efficacy. However, the WFH recognizes the reality that they are still widely used in countries around the world where they are the only available or affordable treatment options. CB

Recommendation 5.5.2:

For patients with hemophilia, fresh frozen plasma is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK : However, the WFH recognizes the as yet unavoidable reality of their continued use in some parts of the world where it is the only available or affordable treatment option. CB

Recommendation 5.5.3:

- For patients with hemophilia, cryoprecipitate is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK: The use of cryoprecipitate can only be justified in situations where clotting factor concentrates are not available as there is no proven advantage for their use over CFCs. It is strongly encouraged that viral-inactivation procedures be used, if available. CB

5.6 | Other pharmacological options

Recommendation 5.6.6:

- For patients with hemophilia, the WFH recommends that antifibrinolytics are a valuable alternative to use alone or as adjuvant treatment, particularly in controlling mucocutaneous bleeding (e.g., epistaxis, oral and gastrointestinal bleeding, and menorrhagia) and for dental surgery and eruption or shedding of teeth.

REMARK: Antifibrinolytics can be used with standard doses of clotting factor concentrates, including bypassing agents. However, they should not be used with prothrombin complex concentrates due to the increased risk of thromboembolism. CB

Recommendation 5.6.7:

- For patients with hematuria, the WFH recommends against the use of antifibrinolytics, as it is contraindicated in these patients due to increased risk of obstructive uropathy. CB

Recommendation 5.6.8:

- For patients with renal impairment, the WFH recommends reduced dosing of antifibrinolytics and close monitoring. CB

Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia

Recommendation 6.1.1:

- For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (note that this may include patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.
- REMARK: Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.
- REMARK: In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. CB

Standard half- life factor replacement therapy

- Prophylaxis has conventionally been defined as the regular intravenous (IV) infusion of the missing clotting factor VIII (FVIII) in people with hemophilia A and factor IX (FIX) in people with hemophilia B, given in order to increase the FVIII/FIX level with the intent to prevent bleeding. 1 The focus of this conventional definition of prophylaxis has been on preventing joint bleeds and maintaining musculoskeletal health.
- The objective of prophylaxis has been to convert a person with severe hemophilia (baseline FVIII/FIX level <1 IU/dL [1%]) to a bleeding phenotype typical of moderate or mild hemophilia by maintaining factor levels above 1 IU/dL (1%) at all times. 4
- This was based on the observation that people with moderate hemophilia seldom experienced spontaneous bleeding and had much better preservation of joint function.
- However, there has been increasing recognition and evidence that factor trough levels of 1-3 IU/dL (1%-3%) are insufficient to totally prevent bleeds in all people with hemophilia and allow occasional clinical and subclinical bleeds, resulting in gradual progression of joint disease over a lifespan. 5
- In general, the higher the factor levels at all times, the less the bleeding. For every 1% increase in baseline factor levels (in people with hemophilia not on prophylaxis), there is a decrease in bleeding frequency, and when baseline FVIII:C levels are above 15 IU/dL (15%), spontaneous bleeding is uncommon. 6-8 The same is thought to apply with FIX:C levels, although this has been less well studied. Similarly, it has been shown that the more time spent with FVIII levels below 1 IU/dL (1%), the higher the rate of breakthrough bleeds during prophylaxis.

Extended half- life factor replacement therapy

- The use of extended half-life (EHL) CFCs fits within the definition of conventional factor prophylaxis but allows for more ambitious prophylaxis than simply converting an individual from a severe to a moderate phenotype.

- This is particularly the case with some EHL FIX products which allow individuals to have FIX levels in a non-hemophilic range (>40 IU/dL [40%]) for a substantial proportion of time and levels in the mild hemophilia range (5-40 IU/dL [5%-40%]) just prior to the next infusion.
- While prophylaxis with CFCs has been the mainstay of hemophilia treatment for many decades, the treatment landscape is changing with the development of new types of therapies.

Initiation of prophylaxis: timing and approach

- Age at initiation of prophylaxis has been a strong predictor of long-term clinical outcomes.
- People with hemophilia initiated on early prophylaxis (i.e., primary or secondary prophylaxis) have shown the best long-term outcomes. 12 (See Table 6-1 for prophylaxis definitions.) Furthermore, early initiation of prophylaxis also reduces the risk and incidence of intracranial hemorrhage (ICH), which is highest in very young children. 13
- Long-term cohort studies have shown that a small number of joint bleeds occurring early in life prior to the start of prophylaxis may (in some patients) ultimately result in hemophilic arthropathy. 14-16
- Regular prophylaxis begun at a young age and given in appropriate doses should therefore be considered the standard of care to treat hemophilia until an alternate long-term therapy such as gene therapy is available.
- There have been various approaches regarding how to initiate conventional prophylaxis with IV factor replacement therapy. The two main ways (high-dose prophylaxis and low-dose escalating prophylaxis) are mainly differentiated in the frequency of CFC administration and less so in the doses used. 17
- Escalating frequency prophylaxis, which starts with less intense prophylaxis (e.g., once-weekly infusions), followed by an increase in frequency, has enabled young children and their families to gradually adapt to the burdens of prophylaxis (e.g., peripheral venous infusion). 18,19 Young children commenced on low-dose escalating prophylaxis need to be followed closely, and strong consideration should be given to escalating prophylaxis quickly (either all patients or according to bleeding symptoms) in order to prevent bleeding and resulting morbidity.
- Starting with less intense prophylaxis and then gradually escalating may improve family acceptance of starting prophylaxis early and may improve adherence to prophylaxis. This approach also appears to result in less need for placement of central venous access devices (CVADs). However, patients on less intense prophylaxis are at a higher risk of bleeding until escalation of prophylaxis occurs. 20,21
- For people with hemophilia A, starting with small doses of FVIII CFC therapy may have the additional (unproven) benefit of decreasing inhibitor development, as large and frequent doses of FVIII early on have been associated with an increase in the rate of inhibitor development. 22
- People with severe/moderate hemophilia who have had a life-threatening bleed in early childhood should, however, not be placed on escalating dose prophylaxis but instead be started immediately on high-dose prophylaxis.
- How to start and when to start prophylaxis with either standard half-life (SHL) or extended half-life (EHL) CFCs is not significantly different. In both cases, prophylaxis should be commenced early by starting with a high-dose/high-frequency approach or a low-frequency approach, followed by escalation of frequency.
- With EHL CFCs, less frequent infusions (e.g., once weekly) may be sufficient for many individuals, particularly those with severe hemophilia B receiving EHL FIX CFCs. As EHL CFCs must still be given intravenously, they remain difficult to administer in very young children with poor peripheral venous access. 17

Recommendation 6.1.2:

- For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally

before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. CB

Recommendation 6.1.3:

- For adolescents and adults with hemophilia who show evidence of joint damage and have not as yet been on prophylaxis, the WFH recommends commencing tertiary prophylaxis in order to reduce the number of hemarthroses, spontaneous and breakthrough bleeding, and slow down the progression of hemophilic arthropathy. CB

Intensity of prophylaxis

- Although intensity of prophylaxis has generally been referred to as high, intermediate, and low dose, it should be appreciated that intensity is a function of both dose and frequency and that high dose usually refers to a combination of both high doses and high frequencies, while low dose usually refers to a combination of lower doses and lower frequencies, although not always.

6.2 | Benefits of prophylaxis

Prophylaxis using clotting factor concentrates

- All forms of prophylaxis (high/intermediate/low dose with CFCs or prophylaxis with non-factor replacement agents, e.g., emicizumab) provide superior benefits over episodic therapy. Conventional high-dose and intermediate-dose prophylaxis, initiated early in life, have been associated with over 90% reduction in joint bleeding rates, annualized joint bleeding rates (AJBRs) below 3 per year, and a significant reduction in joint deterioration and degenerative joint disease.
- Prophylaxis also provides protection from other types of hemorrhages in hemophilia, including preventing or substantially reducing the risk of intracranial hemorrhage.
- Longer-term benefits include reduction of chronic musculoskeletal pain, functional limitations and disability, need for orthopedic surgery, hospitalization, emergency room visits, and reduced length of hospital stays; all of this leads to greater participation (i.e., regular attendance) in educational, recreational, and professional activities, with improved quality of life.
- Because of these benefits, the World Health Organization (WHO), the World Federation of Hemophilia (WFH), and many national and international hemophilia organizations have endorsed early prophylaxis as the standard of care for children with a severe phenotype hemophilia 27 and recommend that prophylaxis be continued lifelong. Additionally, adults with severe phenotype hemophilia (if not already on prophylaxis) should initiate prophylaxis as well.

Recommendation 6.2.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote quality of life. When prophylaxis is not feasible, episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.

REMARK: In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future. CB

6.3 | Standard half- life factor prophylaxis

- All SHL CFCs (i.e., plasma-derived and recombinant) have essentially similar pharmacokinetic properties. The short half-life of SHL CFCs results in the need for frequent venipunctures for prophylaxis (3-4 times per week for FVIII and 2-3 times per week for FIX); this often leads to the need for CVADs in young children and to reduced adherence in older children/adults. 28

- With SHL CFCs, it is difficult to achieve factor trough levels much higher than 1 IU/dL (1%); to do so would require very frequent infusions (possibly daily) that many patients are likely unwilling or unable to do.

Recommendation 6.3.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval (dependent on the pharmacokinetic [PK] properties of the clotting factor concentrate) that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.

REMARK: In the past, a trough factor level of 1 IU/dL (1%) was deemed an adequate goal. Now recognizing that with a 1% trough level, patients remain at risk of bleeding, most clinicians would prefer to target higher trough levels (>3%-5%, or higher). Recent studies show that such trough levels achieve less bleeding. However, the trade-off is that higher trough levels may require higher doses or more frequent infusions of clotting factor concentrates. This should therefore be personalized based on the individual's activities, lifestyle, and PK handling of factor. CB

Recommendation 6.3.2:

- For patients who are adherent to their prescribed prophylaxis regimen but still experience breakthrough bleeds, the WFH recommends escalation of prophylaxis with measurement of trough levels and, if required, orthopedic interventions as appropriate.

REMARK: Any patient who fails to respond to adequate factor replacement therapy after past responsiveness should be tested for inhibitor development prior to escalation of therapy. CB

6.4 | Extended half- life factor prophylaxis

- The limitations of prophylaxis with SHL CFCs led to the recent development, introduction, and increasing use of EHL CFCs.

Half- life/clearance

- Current EHL FVIII CFCs show modest improvement (1.4- to 1.6-fold) in half-life/clearance in comparison to SHL FVIII CFCs, with no significant differences in PK properties between these EHL FVIIIIs. (Note that there is one EHL FVIII still in clinical trials [BIVV001] that shows a 3- to 4-fold half-life extension.) By contrast, EHL FIX CFCs show greatly improved half-lives (3- to 5-fold longer) in comparison to SHL FIX, but unlike with EHL FVIIIIs, there are significant differences in the PK properties between EHL FIX CFCs. 9,30-32

Dose

- It is not as yet determined what constitutes high-, intermediate-, and low-dose prophylaxis with EHL CFCs and whether these definitions should be revised, given that much higher factor trough levels can be obtained with EHL CFCs, particularly with EHL FIXs. For the most part, EHL FVIIIIs have similar recoveries as SHL FVIIIIs, and hence doses used for prophylaxis will be similar. Certain EHL FIX products show higher recoveries on the basis of less extravascular distribution than SHL FIX; for these products, lower doses might be used for prophylaxis. 9,31 It has been hypothesized that differences in extravascular distribution of FIX between various EHL and SHL FIX CFCs may be important in the protective effect that these CFCs deliver. 33,34 Further research into this is necessary.

Frequency of dosing

- Overall, EHL CFCs allow people with hemophilia to reduce the number of infusions needed to still achieve levels of protection similar to SHL CFCs, or allow them to increase their factor trough

levels and achieve higher levels of bleed protection with a similar number of infusions, or a combination of both. Modest reductions in infusion frequency or modest increases in factor trough levels (likely not both) may be accomplished with EHL FVIII concentrates.

- Some (but not all) EHL FIX concentrates permit patients to infuse much less frequently (e.g., once every 7-14 days) and still maintain FIX trough levels of $\geq 10\%$ - 20% 9,31,32,35 or infuse weekly or more frequently and achieve FIX trough levels of 20%, 30%, or potentially higher levels. The only caveat to this is that differences in extravascular distribution of FIX may be important in the protective effect of FIX.

Time of day dosing for EHL CFCs

- The longer the half-life of a product, the less critical the timing of infusions. This is particularly the case with some EHL FIX concentrates.

Recommendation 6.4.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B using EHL FVIII or FIX concentrates, the WFH recommends prophylaxis with EHL clotting factor concentrates at sufficient doses and dosing intervals to prevent hemarthroses and spontaneous and breakthrough bleeding and preserve joint function. CB

Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor

Recommendation 8.2.5:

- For patients with newly diagnosed hemophilia B, the WFH recommends regular inhibitor screening at least every 6-12 months, and then annually.

REMARK : In general, more frequent inhibitor screening should be considered when recurrent bleeds or target joints occur despite adequate factor replacement.

REMARK : Because inhibitor incidence is much lower in hemophilia B than in hemophilia A, experience and evidence are limited.

REMARK : This recommendation places greater value on early inhibitor diagnosis to avoid uncontrolled bleeds and bleeding complications. The requirement for frequent blood draws was considered in relationship to the potential morbidity of uncontrolled or life-threatening bleeds. CB

Recommendation 8.2.6:

- For patients with hemophilia B who are treated with clotting factor concentrate for more than 5 consecutive days, the WFH suggests inhibitor screening within 4 weeks of the last infusion. CB

Recommendation 8.2.7:

- For patients with hemophilia B who fail to respond to adequate clotting factor replacement therapy or who have lower than expected factor recovery or half-life, the WFH suggests inhibitor screening. CB

Recommendation 8.2.8:

- For patients with hemophilia B who develop an allergic reaction to FIX therapy, including anaphylaxis or nephrotic syndrome, the WFH suggests inhibitor screening to determine if an inhibitor is present. CB

Recommendation 8.2.9:

- For patients with severe hemophilia B who undergo major surgery, the WFH suggests preoperative inhibitor screening. CB

8.4 | Hemophilia B and FIX inhibitors

Genetic and environmental risk factors

- FIX inhibitors are almost exclusively seen in patients with severe hemophilia B and very rarely in the milder forms. 67
- Inhibitors in patients with severe hemophilia B are rare and occur most commonly in those with null variants, in which no endogenous clotting factor is produced, in most cases due to large deletion, frame-shift, and nonsense variants. 67,68 There is no known ancestral predilection to inhibitor development in hemophilia B.
- Inhibitor formation in hemophilia B is not thought to be related to type of FIX CFC, and it has been reported in those receiving plasma-derived and recombinant FIX CFCs alike.

Inhibitor incidence

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B occurs infrequently, with a cumulative incidence of up to 5%. 69,70
- The development of an FIX inhibitor is considered the most serious complication in patients with hemophilia B, 9 due not only to loss of response to FIX replacement, but also to the associated risks of anaphylaxis and nephrotic syndrome. 67
- Inhibitor detection in hemophilia B is similar to that in hemophilia A, with most inhibitors occurring after a median of 9-11 exposures, and before 20 exposures, typically before 2 years of age. 18
- Treatment strategies for FIX inhibitors are similar to those for FVIII inhibitors; specifically, they focus on controlling hemostasis and eradicating the inhibitor.
- It is recommended that because of the severity of complications, patients with hemophilia B should be followed closely and screened for inhibitors every 6-12 months after initiating CFC replacement therapy, and annually thereafter.

Disease burden

Anaphylaxis to FIX

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B is overall associated with a similar disease burden as in hemophilia A but may also be associated with allergic reaction to FIX CFCs. Anaphylaxis occurs in 50% of hemophilia B patients with inhibitors, 20 and more frequently in those with null mutations. Such reactions may be the first symptom of FIX inhibitor development. 67
- Newly diagnosed severe hemophilia B patients, particularly those with a family history of severe hemophilia B with inhibitors and/ or with genetic variants predisposing to inhibitor development, should be treated in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions for the initial 10-20 exposures to FIX CFCs, with emergency equipment available to treat anaphylaxis. 67 Reactions may also occur later but may be less severe. 20,71

Recommendation 8.4.1:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for an inhibitor to FIX, as an allergic reaction may be the first sign of inhibitor development. CB

Recommendation 8.4.2:

- For patients with hemophilia B and a family history of inhibitors or risk factors for inhibitor development, the WFH recommends monitoring initial infusions in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.3:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for nephrotic syndrome, as it is more common in FIX inhibitor patients with allergic reactions to FIX. CB

Recommendation 8.4.4:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction/ anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends rFVIIa to treat acute bleeds but is against use of aPCC as it contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction.

REMARK : For patients with hemophilia B and inhibitors and allergic reaction to FIX therapy, the WFH indicates there are insufficient data to recommend desensitization by small, repeated doses of FIX, intravenously or subcutaneously, and recognizes that in some, this approach may worsen an allergic reaction or cause anaphylaxis. If undertaken, FIX desensitization should be performed with caution and under close supervision by experts only. CB

Recommendation 8.4.5:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends bypass therapy with rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.6:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends treatment based on whether the inhibitor is low-responding or high-responding and whether there is a history of allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.7:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors, the WFH recommends use of a FIX-containing product to treat acute bleeds, as long as there is no allergic reaction to FIX. CB

Recommendation 8.4.8:

- For patients with hemophilia B and high-responding FIX inhibitors, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to treat acute bleeds, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Conventional hemostatic bypassing agents

- Alternative hemostatic agents for prevention of spontaneous or traumatic bleeds (prophylaxis) in hemophilia B inhibitor patients include rFVIIa, or, in the absence of an allergic/anaphylactic reaction to FIX, aPCC. 34,47,60,72,73
- Bypass agent prophylaxis in inhibitor patients is not as effective nor as convenient as standard factor prophylaxis is in patients without inhibitors. 72
- For hemostasis, bypass agent therapy with rFVIIa constitutes the standard approach. In general, aPCC may increase risk of anaphylaxis because of FIX content and should be avoided in those with hemophilia B inhibitors (see above). Both agents are effective in treating 90% of musculoskeletal bleeds and can be used in major and minor prophylaxis. 34,72 (See Table 8-5 .)
- As there are no reliable laboratory assays to monitor bypass agent therapy, careful monitoring of hemoglobin levels, blood loss, wound healing, and clinical response to treatment is advised, including patient-reported outcomes and subjective patient feedback.

Recommendation 8.4.9:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who use bypass agent therapy, the WFH recommends clinical monitoring and consideration for laboratory monitoring with

thrombin generation and other coagulation tests, although more data are needed to recommend the latter. CB

Recommendation 8.4.10:

- For patients with hemophilia B and inhibitors, the WFH is unable to make a recommendation on the use of immune tolerance induction, as experience with ITI in hemophilia B is limited.

REMARK : In patients with hemophilia B and inhibitors in whom ITI is attempted, high-dose factor replacement protocols should be followed similar to what is recommended for hemophilia A, with strong consideration for the use of immunosuppression. It should be noted the risk of nephrotic syndrome may increase with high-dose ITI. CB

Recommendation 8.4.11:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH has no preference for type of FIX products, but recommends more frequent dosing due to the short FIX half-life. CB

Recommendation 8.4.12:

- For patients with hemophilia B and FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH recommends rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.13:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction to FIX who undergo surgery, the WFH prefers rFVIIa over aPCC as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.14:

For patients with hemophilia B and inhibitors who undergo surgery or an invasive procedure, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis or consumptive coagulopathy. CB

Rayment R et al., 2020 [2].

British Society for Haematology (BSH)

Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B.

Zielsetzung/Fragestellung

Guidelines for prophylactic treatment of children and adults with severe haemophilia A (SHA) were produced by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) in 2010, summarising the high-level, evidence-based studies of prophylaxis in boys and advising on the role of prophylaxis in adults with SHA.¹ This guideline builds on the former, accepting the clear evidence of benefit of prophylaxis in children with SHA. It addresses the optimum use of prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B and gives evidence-based recommendations where appropriate.

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht vollständig den methodischen Anforderungen. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz wurde sie ergänzend aufgenommen.

Grundlage der Leitlinie

- Keine Angaben über das Gremium über die Angabe der Autorenschaft hinaus.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst, die Informationen sind auf Nachfrage verfügbar. Es liegen keine Angaben vor, wie mit Interessenkonflikten umgegangen wurden.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz.
- Form der Konsensusprozesse nicht dargelegt.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were searched on 10.9.18 from 2009 onwards: MEDLINE (OvidSP, 1946 to present), Embase (OvidSP, 1974 to present), The Cochrane Library (CDR Reviews & Protocols, CENTRAL, 2018, Issue 9 & 8 respectively), PubMed (publications ahead of print only), Transfusion Evidence Library

LoE und GoR

- Entsprechend GRADE

Empfehlungen

Primary prophylaxis

The bleeding phenotype and clinical outcomes can mostly be predicted from the level of factor VIII (FVIII) or factor IX (FIX). Without prophylaxis, nearly all men with SHA (<1 iu/ dl) and most of those with moderate haemophilia A (MHA) who have levels between 1 and 3 iu/dl will have at least one target joint and some degree of disability due to joint bleeds.^{8,9} For those with MHA, a measured FVIII of 1–2 iu/ dl has been associated with the highest risk of bleeding: median (interquartile range [IQR]) 2.9 (1.4–7.2) joint bleeds per year, despite prophylaxis in 40% compared to 1.4 (0.5–3.4) for those with a level of 3–5 iu/dl.¹⁰ In the UK, adults with MHA (with a level <3 iu/dl) have very similar Haemophilia Joint Health Score (HJHS) to those with SH of the same age.¹¹ However, children with MHA have a worse HJHS than those with SHA, irrespective of whether they are taking prophylaxis, suggesting a discrepancy in the approach to the care of these two groups.¹¹ As detailed previously, there is clear evidence for the use of primary, secondary and tertiary prophylaxis in SHA but little for MHA, although one randomised controlled trial (RCT) did include boys with both SHA and a level of 0–2 iu/dl.³ However, current evidence suggests that those with a level <4 iu/dl develop significant joint damage and should be considered for primary prophylaxis. Clinically, SHA and severe haemophilia B (SHB) are considered indistinguishable although some studies suggest that SHB might be associated with less severe outcomes.¹² Nonetheless, there are insufficient data to be able to treat this cohort differently to those with SHA and a similar approach to initiation and monitoring of prophylaxis is recommended.

- All children with SHA or SHB should receive primary prophylaxis. Grade 1A
- Primary prophylaxis should be considered for all children with baseline factor levels of 1–3 iu/dl. Grade 2C Prophylaxis should be offered to any PWH who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

Choice of product

- The choice of factor replacement product must involve shared decision-making with the person with haemophilia and/or their parent/legal guardian. Grade 1C

- Switching between factor replacement products may be performed in patients with more than 150 exposure days and no prior inhibitor. Grade 1C
- Recombinant FVIII and FIX EHL products should be used according to published UKHCDO guidance and used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. Grade 1C

Emicizumab

- Emicizumab may be offered to a PWSHA aged >2 years without an inhibitor as an alternative to prophylaxis with FVIII
- Due to the limited data available for children aged <2 years, both for SHA with and without inhibitors, caution is advised when considering emicizumab in this age-group
- Counselling should be provided before changing treatment and consideration given to individual lifestyle, particularly with regard to high impact activity.
- In PWSHA and a past history of an inhibitor consideration should be given to continuing intermittent exposure to FVIII to maintain tolerance.
- National Guidance should be followed in the prescribing and monitoring of PWSHA using emicizumab prophylaxis and all adverse events should be reported to a national registry.

How to start prophylaxis in children

There are different approaches to commencing prophylaxis in young children. It may be started at the standard full dose, that is, 20–40 u/kg on alternate days and tailored to prevent bleeding. Alternatively, it may be introduced at a reduced frequency, building up to the full dose as soon as possible or based on bleeding phenotype. The latter approach may avoid the need for a CVAD, but there is likely to be suboptimal protection against bleeding, which could have consequences in terms of long-term joint health.⁴⁵ Indeed, allowing joint bleeds to occur whilst using an incremental approach to primary prophylaxis, permitting up to two bleeds per joint in a 3-month period before intensification, has been shown to result in osteochondral changes on MRI at a median age of 88 years, demonstrating inadequate protection against joint damage.⁶ The multidisciplinary team (MDT) should support the introduction of prophylaxis in a CWH. Play therapy can be used to prepare, teach and distract the child, reducing difficulties around venous access.⁴⁶ Psychologists should support the families to address emotional and behavioural issues and anxieties, which might affect both delivery of prophylaxis and the family's quality of life.⁴⁷ Whether prophylaxis is administered through peripheral or central veins is dependent on the ease of venous access, the child and family. However, before inserting a CVAD, the risk of infection and thrombosis should be weighed against the relative ease of venous access.⁴⁸ Younger age and use of external CVAD are associated with higher rates of infections.⁴⁹

Recommendations

- Prophylaxis that is commenced at a reduced frequency should be escalated to full prophylaxis as soon as possible and immediately in the presence of any breakthrough haemarthrosis. Grade 1C
- When introducing a child to prophylaxis the psychosocial needs and social circumstances of the child and his family/carers should be addressed and supported by the haemophilia MDT. Grade 2C
- The route of administration should be agreed with the parent/guardian, according to ease of venous access, the child's compliance, technical abilities and social circumstances. Grade 2C

Choosing the most appropriate regimen for prophylaxis – pharmacokinetics

- The prophylaxis regimen should not be based on target peak and trough levels but should be tailored to prevent bleeding for an individual within his usual daily activity schedule. A trough of >1 iu/dl or even >3 iu/dl may be required in many cases to achieve this. Grade 2C

- The prophylaxis regimen should be individualised, determined jointly with the patient and based on PK data, patient activity and patient preferences. Grade 2C
- For small children, doses should be rounded up to the nearest vial size that prevents bleeding. Grade 2C
- A PK analysis using sparse sampling and a validated Pop PK software should be offered to patients when choosing a prophylaxis regimen. Grade 1C
- PK analysis should be repeated, if indicated by the software program used, when changing products, or, in children, with a significant change in weight. Grade 1C

How long should prophylactic factor replacement continue?

Prophylaxis throughout childhood should result in the individual having normal musculoskeletal function and the goal of haemophilia care in adults should be to maintain that function by preventing bleeding. In a single-centre cohort study, where the joint outcomes of adults who discontinued prophylaxis were compared with those who continued, those who discontinued prophylaxis had a worse objective joint assessment score after 10 years.⁷² There is no benefit to a PWH to stopping prophylaxis in adulthood and standard of care should be to continue life-long, unless the PWH chooses to stop.

The most cost-effective regimen required to prevent significant bleeds is unclear. The half-life of FVIII increases with age and there is marked inter-individual variation suggesting increased intervals between doses might be possible in some.⁷³ Repeated estimation of PK in an ageing individual should be considered, especially if he is bleed-free on his existing prophylaxis.

- Life-long prophylaxis should be the standard of care and should be encouraged. Grade 1C
- If an adult discontinues prophylaxis, then it should be recommenced in the event of a spontaneous haemarthrosis or any bleeding that interferes with education or employment or quality of life. Grade 2C

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 10.11.2022

#	Suchfrage
#1	[mh "hemophilia b"]
#2	h*mophili*:ti,ab,kw
#3	((factor NEXT (IX OR 9)) OR F9 OR (F-IX)):ti,ab,kw AND (deficien*):ti,ab,kw
#4	(christmas NEXT disease*):ti,ab,kw
#5	(plasma NEXT thromboplastin NEXT component NEXT deficien*):ti,ab,kw
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Nov 2017 and Nov 2022

Systematic Reviews in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti]

#	Suchfrage
	OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Olasupo OO, Lowe MS, Krishan A, Collins P, Iorio A, Matino D.** Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(8):Cd014201. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014201>.
2. **Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al.** Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol 2020;190(5):684-695.
3. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH guidelines for the management of hemophilia: 3rd edition. Haemophilia 2020;26(Suppl 6):1-158.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation:

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard der Behandlung von Kindern und erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren ist eine Prophylaxe zur Verhinderung von Blutungen mit Faktor IX-Konzentraten mit verlängerter Halbwertszeit.

Standard der Behandlung bei Kindern und erwachsenen Patienten mit Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern ist eine Therapie bei akuten Blutungen („on demand“) mit Bypassprodukten mit dem Ziel, Blutungen frühzeitig zu stoppen und eine rasche Restitution zu erreichen

Die Wahl der Präparate erfolgt nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate. Im klinischen Alltag haben die halbwertszeitverlängerten Faktor IX-Präparate die bisher eingesetzten Standard-Halbwertszeit-Faktor IX-Präparate zur Therapie der Hämophilie B weitgehend abgelöst.

Kriterien für die Therapieentscheidung beim und mit dem individuellen Patienten sind bisherige Behandlungserfahrungen, Nachweis bzw. Verhinderung der Bildung von Hemmkörpern und Erhalt bzw. Erreichen der bestmöglichen Körperintegrität (Gelenkfunktion) und Lebensqualität.

Eine Behandlung als Prophylaxe ist insbesondere indiziert bei

- allen Patienten mit schwerer Hämophilie B
- Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen, auftreten [1].

Für Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren stehen zur Behandlung von Blutungen rekombinanter Faktor VIIa und aktiviertes Prothrombinkomplexpräparate zur Verfügung.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation:

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Die Immuntoleranztherapie mit dem Ziel der Hemmkörperelimination ist aufgrund der in etwa der Hälfte der Fälle auftretenden Anaphylaxie bei Faktor IX-Gabe häufig nur in Verbindung mit einer Immunsuppression möglich. Eine suffiziente Blutungsprophylaxe ist bei Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren nicht möglich.

Mit der Zulassung von Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®) für die EU steht seit wenigen Tagen das erste Gentherapie-Produkt zur Behandlung von schwerer Hämophilie B bei Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren und mit einem Antikörper-Titer gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5) kleiner 1:700 zur Verfügung. Sobald dieses Präparat in der Versorgung ankommt, wird sich der Therapiestandard erweitern.

Fragestellung

Der Behandlungsstandard hat sich seit unserer letzten gutachterlichen Expertise zu dieser Indikation (noch) nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1]. Aktuell liegen die Daten aus dem Jahr 2019 vor. Für das Jahr 2019 wurden 784 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist

- schwer: 402 Patienten
- mittel: 161
- leicht: 158
- subklinisch: 63

Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar mit Daten aus Österreich und der Schweiz.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation:

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Patienten mit schwerer Hämophilie B neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und nach operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen und/oder verzögerter Blutstillung. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor für die langfristige Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten – Reduktion der Applikationsnotwendigkeit auf etwa 1mal alle 14 Tag durch halbwertzeitverlängerte Faktor IX Präparate (s.u.) - infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von >95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.

Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt mit 3-10% deutlich niedriger als bei der Hämophilie A [11]. Gründe sind das gegenüber der Hämophilie A unterschiedliche Mutationsspektrum. Bei der Hämophilie B ist in 70% aller Patienten eine Missense-Mutation für die Erkrankung ursächlich, die mit der Bildung eines endogenen, wenn auch weitgehend funktionslosem FIX-Protein einhergehen. Innerhalb der schwerwiegenden Mutation ohne endogene FIX-Proteinbildung, wie große Deletionen und Stopmutationen, ist das Hemmkörperisiko mit der Hämophilie A vergleichbar.

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
<p>Indikation:</p> <p>Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren</p>
<p>Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 h) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa [5], Eftrenonacog alfa [6, 7] und Nonacog beta pegol [8, 9].</p> <p>Eine Ergänzung der therapeutischen Optionen ist die Gentherapie [10]. Als erstes Genprodukt wird die Zulassung von Etranacogen Dezaparvovec für die EU erwartet. In zwei einarmigen Studien führte Etranacogen Dezaparvovec bei 57 Patienten zur signifikanten Steigerung der FIX-Aktivität und im intraindividuellen Vergleich zur Reduktion des Bedarfs an FIX-Konzentraten sowie zur Senkung der annualisierten Blutungsrate [12].</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitor/Hemmkörper stehen rekombinanter Faktor VIIa und aktivierte Prothrombinkomplexpräparate (aPPSB) zur Verfügung. Die Immuntoleranztherapie ist aufgrund der in etwa der Hälfte der Fälle auftretenden Anaphylaxie bei Faktor IX-Gabe häufig nur in Verbindung mit einer Immunsuppression möglich. Eine suffiziente längerfristige Blutungsprophylaxe ist bei Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren aufgrund der kurzen Halbwertszeit von aPPSB bzw. des rekombinanten Faktor VIIa nicht möglich.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der o.g. Indikation die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Nein, die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre dennoch die Prophylaxe, da diese bei Pat. mit lebensbedrohlichen Blutungen oder wiederholten schweren Blutungen indiziert wäre. Zu berücksichtigen ist der Grund für die Entscheidung gegen die Durchführung einer regelmäßigen Blutungsprophylaxe, insbesondere das Vorliegen von Antikörpern.</p> <p><u>Literatur / Referenzen</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
<p>Indikation:</p> <p>Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren</p>
<p>transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020</p> <ol style="list-style-type: none">2. Deutsches Hämophileregister, http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 176871294. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-0504355. Lyseng-Williamson KA: Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion®): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 77:97-106, 2017. DOI: 10.1007/s40265-016-0679-86. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa13050747. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-02-335596.8. Collins PW, Young G, Knobe K et al.: Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-05-5730559. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.03010. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G et al.: Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv 3:3241-3247, 2019. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000811

Kontakt Daten

Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation:

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

11. Male C, Andersson NG, Rafowicz A et al.: Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. Haematologica 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160
12. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-therapy-treat-haemophilia-b>

Abteilung Fachberatung Medizin

Studienrecherche zum Auftrag: 2022-AbD-005 (Etranacogene Dezaparvovec)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 01. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Sachverhalt	5
2 Informationsbeschaffung	5
3 Ergebnisse.....	5
4 Zusammenfassung.....	11
Referenzen	12
Studienregisterrecherchen.....	13

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Studien aus der Studienregistersuche.....	6
Tabelle 2:	Charakterisierung der Publikationen zu den identifizierten Studien.....	9

Abkürzungsverzeichnis

AADC	Aromatischem-L-Aminosäure-Decarboxylase
ABR	Annualized bleeding rate
AE	Adverse event
CSF	cerebrospinal fluid
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
HRQoL	Health related quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry
IV	intravenös
OS	Overall Survival
PDMS	Peabody Developmental Motor Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
SAE	Serious adverse events
WHO	World Health Organization

1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff **Etranacogene Dezaparvovec (Synonyme: AAV5-FIX-Padua; AAV5-hFIXco-Padua; AMT 061; CSL-222; EtranaDez; Lanacogene vosiparvovec)** durchgeführt.

Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf die Behandlung der Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trial Information System (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt, jedoch wurden nur Studieneinträge ab Phase 2 berücksichtigt. Die Recherche wurde am 03.05.2022 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Studienregisterrecherchen bewertet. Die Recherche ergab 7 Primärstudien und zugehörige Publikationen. Im ersten Screening wurde auf Basis von Titel und Abstract, sofern vorhanden, nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp geprüft, nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte, sofern vorhanden, gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt zwei Studien dargestellt. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien ist unter Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

3 Ergebnisse

In den Tabellen 1 und 2 sind die Ergebnisse aus den Registerrecherchen dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den im Rahmen der Suche identifizierten Studien, während in Tabelle 2 Ergebnisse zu den entsprechenden Publikationen dieser Studien dargestellt sind.

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>CSL222_3001 (CT-AMT-061-02) [2] & [3]. [NCT03569891]</p> <p>Phase III, Open-label, Single-dose, Multi-center, Multinational Trial Investigating a Serotype 5 Adeno-associated Viral Vector Containing the Padua Variant of a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIXco-Padua,</p>	<p><u>Studiendesign:</u> Phase III, open-label, single-dose, multi-center, multinational</p> <p><u>Dauer</u> 5 Jahre</p> <p><u>Ort:</u> Belgium, Denmark, Germany, Ireland, Italy, Netherlands, Sweden, United Kingdom, United States</p>	<p>N= 56 participants</p> <p>Male</p> <p>Age ≥18 years</p> <p>Subjects with congenital hemophilia B, classified as severe or moderately severe, and are currently on factor IX prophylaxis</p> <p>>150 previous exposure days of treatment with factor IX protein</p>	<p><u>Intervention:</u></p> <p>Single intravenous infusion of AAV5-hFIXco-Padua (AMT-061)</p> <p><u>Kontrolle:</u></p> <p>The reference therapy is prophylactic factor IX replacement therapy used during the lead-in phase prior to treatment with AAV5-hFIXco-Padua (AMT-061)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Annualized bleeding rate (ABR)</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <p>Factor IX activity levels; Use of factor IX replacement therapy; Adverse events</p>	<p><u>Geplante Datenauswertung:</u> 22 September 2021</p> <p><u>Studienbeginn:</u> 27 Juni 2018</p> <p><u>Abschluss der Studie:</u> März 2025</p>	<p>Nein</p>

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
AMT-061) Administered to Adult Subjects With Severe or Moderately Severe Hemophilia B. <i>[Status: Aktiv, nicht rekrutierend; letztes Update: 21. März, 2022]</i>						
CSL222_2001 (CT-AMT-061- 01) [1]. <i>[NCT03489291]</i> Phase IIb, Open- label, Single- dose, Single- arm, Multi- center Trial to Confirm the Factor IX Activity Level of the Serotype 5	<u>Studiendesign:</u> Phase 2b, open-label, single- dose, single-arm, multi- center trial <u>Dauer:</u> 5 Jahre? <u>Ort:</u> United States	N= 3 Male Age ≥18 years Subjects with congenital hemophilia B classified as severe or moderately severe >20 previous exposure days of treatment with FIX protein	<u>Intervention:</u> AAV5-hFIXco-Padua (AMT-061)	<u>Primärer Endpunkt:</u> FIX activity levels <u>Weitere Endpunkte:</u> Usage of FIX replacement therapy, Annualized	<u>Geplante Datenauswertung:</u> 20. Oktober 2018 <u>Studienbeginn:</u> 24. Juli 2018 <u>Abschluss der Studie:</u> 20. September 2023	Ja [4]

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>Adeno-associated Viral Vector Containing the Padua Variant of a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) Administered to Adult Subjects With Severe or Moderately Severe Hemophilia B.</p> <p><i>[Aktive, nicht rekrutierend; letztes Update: 8. März 2022]</i></p>				<p>Bleeding Rate, Adverse Events</p>		

Tabelle 2: Charakterisierung der Publikationen zu den identifizierten Studien

Publikation	Design/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	Ergebnis ¹
<p>Von Drygalski A et al., 2019 [4]. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. [NCT03489291]</p>	<p><u>Design:</u> open-label, single-dose, multicenter phase 2b</p> <p><u>Dauer:</u> 52 weeks, with additional long-term follow-up assessments over 4 years. <i>The current article reports a planned interim assessment at 26 weeks.</i></p> <p><u>Ort:</u> k.A.</p>	<p>N= 3 moderate to severe hemophilia B (FIX activity $\leq 2\%$ of normal) receiving either prophylactic FIX, or on-demand FIX with ≥ 4 bleeds/year or chronic hemophilic arthropathy (defined as pain, joint destruction, and loss of range of motion in ≥ 1 joint as assessed by individual investigators)</p> <p>Individuals who had detectable anti-AAV5 antibody titers, measured by using a sensitive luciferase-based NAb assay</p>	<p>Etranacogene dezaparvovec (as a single IV infusion)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> to confirm whether a single dose of 2 3 1013 gc/kg of etranacogene dezaparvovec would result in FIX activity levels $\geq 5\%$ at 6 weeks after dosing.</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> FIX activity at other time points, bleeding rates, and the use of FIX replacement therapy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • At week 6, mean FIX activity was 31% (23.9%-37.8%), increasing to 47% (33.2%-57.0%) at 26 weeks, with 2 subjects exhibiting sustained activity $>40\%$. • Consistent with the FIX activity, etranacogene dezaparvovec was associated with a complete bleed cessation with no need for FIX replacement therapy up to 26 weeks. • Etranacogene dezaparvovec was generally well tolerated. No clinically significant elevations in levels of liver enzymes or inflammatory markers were observed, and no use of corticosteroids related to treatment was required. In individuals with severe to moderately severe hemophilia B, etranacogene dezaparvovec resulted in clinically relevant increases in FIX activity, cessation of bleeds, and abrogation of the need for FIX replacement, despite

Publikation	Design/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	Ergebnis ¹
					the presence of preexisting anti-AAV5 neutralizing antibodies detected by using a highly sensitive luciferase assay.

¹ [Interimsanalyse nach 26 Wochen]

4 Zusammenfassung

Es wurden zwei Studien (eine Phase III und eine Phase 2b), sowie eine relevante Publikation für Etranacogene Dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B identifiziert. Beide Studien hatten ein offenes, einarmiges Design.

Beide Studien sind aktiv, jedoch nicht rekrutierend. Der Studienabschlusszeitraum erstreckt sich zwischen September 2023 – März 2025.

Alle Patient*innen sollen eine moderate bis schwere Hämophilie B haben. In beiden Studien werden ausschließlich erwachsene, männliche Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 1).

Es liegt einer Publikation zu den identifizierten Studien vor. Diese Publikation stellt eine Interimsanalyse nach 26 Wochen dar (siehe Tabelle 2).

Referenzen

1. **CSL Behring.** Dose confirmation trial of AAV5-hFIXco-Padua [online]. NCT03489291. In: ClinicalTrials.gov. 05.04.2018. [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489291>.
2. **CSL Behring.** HOPE-B: trial of AMT-061 in severe or moderately severe Hemophilia B patients [online]. NCT03569891 In: ClinicalTrials.gov. 26.06.2018. [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569891>.
3. **Uniqure biopharma.** Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe Hemophilia B [online]. EUCTR 2017-004305-004340. In: EUCTR. 10.07.2018. [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004305-40/DE/>.
4. **Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore S, Leebeek FWG, et al.** Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in Hemophilia B. Blood Adv 2019;3(21):3241-3247.

Studienregisterrecherchen

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Collaboration (Issue 05 of 12, May 2022) am 03.05.2022

URL: <https://www.cochranelibrary.com>

Suchoberfläche: Advanced Search

#	Suchfrage	Treffer
1	[mh "hemophilia b"]	121
2	h*mophili*:ti,ab,kw	1676
3	((factor NEXT (IX OR 9)) OR F9 OR (F-IX)) AND (deficien*):ti,ab,kw	45
4	(christmas NEXT disease*):ti,ab,kw	5
5	(plasma NEXT thromboplastin NEXT component NEXT deficien*):ti,ab,kw	0
6	{OR #1-#5}	1694
7	("Etranacogene Dezaparvovec" OR AMT-061 OR "AAV5-hFIXco-Padua" OR "Lanacogene vosiparvovec" OR EtranaDez OR CSL-222 OR "AAV5-FIX-Padua"):ti,ab,kw	2
8	#6 AND #7	2
	Trials	2

ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health am 03.05.2022 (N=2)

URL: <https://clinicaltrials.gov>

Suchoberfläche: Expert Search

Suchstrategie: Trial record 2 of 2

("hemophilia b" OR (((factor NEXT (IX OR 9)) OR F9 OR (F-IX)) AND (deficien*)) OR christmas disease* OR (plasma thromboplastin component deficien*)) AND ("Etranacogene Dezaparvovec" OR AMT-061 OR "AAV5-hFIXco-Padua" OR "Lanacogene vosiparvovec" OR EtranaDez OR CSL-222 OR "AAV5-FIX-Padua")

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der World Health Organization (WHO) am 03.05.2022 (N=2)

URL: <https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx>

Suchoberfläche: Basic Search

Suchstrategie:

Ti: hemophilia b

Con: Factor IX deficiency OR plasma thromboplastin component deficiency

Int: AMT-061 OR AAV5-FIX-Padua OR Etranacogene Dezaparvovec OR AAV5-hFIXco-Padua OR Lanacogene vosiparvovec OR CSL-222 OR EtranaDez

International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) von BioMedical Center (BMC) am 03.05.2022 (N=0)

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie:

Ti: Hemophilia B || Factor IX deficiency

Con:

Int: AMT-061 || Etranacogene Dezaparvovec

No results found for "hemophilia b AND (Interventions: AMT-061)"

EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Union 03.05.2022 (N=1)

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

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie:

(Hemophilia B OR Factor IX) AND (AMT-061 OR AAV5-FIX-Padua OR Etranacogene Dezaparvovec OR AAV5-hFIXco-Padua OR Lanacogene vosiparvovec OR CSL-222 OR EtranaDez)

Clinical Trial Information System (CTIS) in the European Union 03.05.2022 (N=0)

URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>

Suchoberfläche: Basic Criteria

Suchstrategie:

Contain all of these terms: Hemophilia B OR Factor IX

Contain any of these terms: AMT-061 OR AAV5-FIX-Padua OR Etranacogene Dezaparvovec OR AAV5-hFIXco-Padua OR Lanacogene vosiparvovec OR CSL-222 OR EtranaDez

Does not contain any of these terms:

0 results found

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 03.05.2022 (N=0)

URL: <https://www.drks.de>

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie: Einzelabfrage nach Wirkstoffnamen AMT-061 OR AAV5-FIX-Padua OR Etranacogene Dezaparvovec OR AAV5-hFIXco-Padua OR Lanacogene vosiparvovec OR CSL-222 OR EtranaDez, keine Ergebnisse



**Systematische Recherche nach
Registern im Indikationsgebiet
Hämophilie B (angeborener
Faktor-IX-Mangel)**

Rapid Report

Auftrag: I22-04
Version: 1.0
Stand: 31.05.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Systematische Recherche nach Registern im Indikationsgebiet Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.04.2022

Interne Auftragsnummer

I22-04

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Lampert
- Elke Hausner
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter

Hämophilie B, Register, Produktüberwachung nach Markteinführung,
Informationsspeicherung und -Retrieval

Keywords

Hemophilia B, Registries, Product Surveillance – Postmarketing, Information Storage and
Retrieval

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	6
2 Fragestellung	7
3 Projektverlauf	8
4 Methoden	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern	9
4.2 Informationsbeschaffung	9
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung	9
4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	10
4.3 Informationsbewertung	10
5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	11
6 Literatur	15
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung	18
Anhang B Suchstrategien	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern	9
Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern.....	11
Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister	12
Tabelle 4: Register ohne Zentrum in Deutschland.....	14
Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
DHR	Deutsches Hämophileregister
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EUHAD	The European Association for Haemophilia and Allied Disorders
EUHANET	The European Haemophilia Network
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance System
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEPHARD	German Pediatric Hemophilia Research Database
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PedNet	Pediatric Network on haemophilia management
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
WBDR	World Bleeding Disorders Registry
WFH GTR	World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry
VWS	Von Willebrand-Syndrom

1 Hintergrund

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].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei neuen Arzneimitteln erforderlich ist, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 VerfO [3]). Eine systematische Recherche zu Registern im jeweiligen zu prüfenden Indikationsgebiet ergänzt die Informationsbeschaffung, sodass eine möglichst umfassende Grundlage für die Entscheidungsfindung des G-BA hinsichtlich der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung ermöglicht wird.

1-mal pro Monat wählt der G-BA ein Indikationsgebiet für die systematische Recherche zu Registern aus und beauftragt das IQWiG. Die Verantwortung für das Rechercheergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Begriffsdefinition

Ein Register im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich ist ein organisiertes System, in welchem prospektiv standardisiert Beobachtungsdaten zu einer festgelegten Population definiert über eine bestimmte Fragestellung erhoben werden [4-7]. Es können krankheitsbezogene Register oder prozedur- oder produktspezifische Register unterschieden werden [7]. Oftmals wird insbesondere im englischsprachigen Bereich der Begriff „register“ bzw. „registry“ benutzt. Dieser Begriff ist allerdings oftmals irreführend, da beispielsweise auch Studienregister wie ClinicalTrials.gov als „registry“ bzw. „study registry“ bezeichnet werden. Im Folgenden wird zur Klarstellung der Begriff „Indikationsregister“ benutzt. Darunter werden aber beispielsweise auch prozedur- oder produktspezifische Register (z. B. das EBMT Patient Registry) verstanden, die als Quasi-Indikationsregister (durch Öffnung für alle Prozeduren) unter den Indikationsregistern zu subsumieren sind. Falls aber beispielsweise keine geeigneten Register in einer bestimmten Indikation gefunden werden, können in Ausnahmefällen aber auch reine prozedur- oder produktspezifische Register aufgeführt werden.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Durchführung und Aufarbeitung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

3 Projektverlauf

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) hat der G-BA am 26.04.2022 das IQWiG mit einer systematischen Recherche zu Registern im Indikationsgebiet Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) beauftragt.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Indikationsregister erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

Einschlusskriterien	
E1	Indikationsregister dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit der relevanten Indikation
E2	Indikationsregister enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland
E3	Es sind bereits Patientinnen und Patienten in das Indikationsregister eingeschlossen und es ist noch nicht beendet.

Register, die international angelegt sind, aber noch kein Zentrum in Deutschland eingeschlossen haben sowie geplante Patientenregister, werden im Rapid Report genannt und ggf. knapp skizziert.

In erster Linie werden Methodendokumente dargestellt, die inhaltlich das Indikationsregister beschreiben. Übersichtsartikel werden hinsichtlich Patientenregister gesichtet, aber nicht aufgeführt.

4.2 Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung geeigneter Indikationsregister sowie Informationen zu Indikationsregistern wird eine systematische Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

- bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
- Studienregister
 - ClinicalTrials.gov

Darüber hinaus werden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Orphanet
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
 - International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären

- gezielte Websuche

4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- MEDLINE
- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person gesichtet. Die identifizierten Dokumente werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Darstellung der Indikationsregister notwendigen Informationen werden aus den eingeschlossenen Dokumenten in standardisierte Tabellen extrahiert.

In diesen Tabellen werden sowohl die identifizierten Indikationsregister mit den zugehörigen Dokumenten als auch deren Charakterisierung dargestellt.

5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Suche wurden insgesamt 6 Indikationsregister identifiziert (Tabelle 2). Es liegen 4 Register vor, die die Einschlusskriterien erfüllen. Die Charakterisierung der Register findet sich in Tabelle 3. Zudem wurden 2 internationale Register identifiziert, die derzeit noch kein Zentrum in Deutschland aufweisen. Diese werden in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
Deutsches Hämophileregister (DHR)	ja [8-11]	nein	ja [12,13]
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	ja [14-16]	nein	ja [17-20]
German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD)	nein	ja [21,22]	ja [23,24]
Pediatric Network on haemophilia management (PedNet) Registry	ja [25]	ja [26]	ja [27-30]
Register ohne Zentrum in Deutschland			
World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	nein	ja [31]	ja [32-34]
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	ja [35]	ja [36]	ja [37]

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister (mehrseitige Tabelle)

Name	DHR	EUHASS
URL	https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html	http://web.euhass.org/
Art des Registers	Epidemiologisches und klinisches Register	Pharmakovigilanz Programm
Initiiert bzw. betrieben von	betrieben vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI); in Zusammenarbeit mit: Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V., Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V., Interessengemeinschaft Hämophiler e. V.	University of Sheffield, UK
Sponsor	Bundesministerium für Gesundheit	Seit 2016 durch die pharmazeutische Industrie (derzeit 12 Unternehmen); davor zum Teil durch die Europäische Kommission
Population	Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, Von Willebrand-Syndrom (VWS) (Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI, XIII)	Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A und B mit allen Schweregraden, alle Von Willebrand-Syndrome 2, 3 und Schweregrad 1 (< 15 % VIII:RCo), andere Erkrankungen mit Gerinnungsfaktormangel
Registerprotokoll	Informationsmaterial wie Handbuch und Datensatz [12]	unveröffentlichtes Protokoll [18] Aufbau und Struktur des EUHASS in Makris 2011 [16] beschrieben
Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daten zu allen in Deutschland behandelten Patientinnen und Patienten mit Hämophilie, Von-Willebrand-Syndrom oder einem anderen Gerinnungsfaktormangel sammeln und für wissenschaftliche Forschungszwecke sowie für die Weiterentwicklung von Behandlungsstandards und Leitlinien zur Verfügung stellen ▪ Verbesserung der Dokumentation der Hämophiliebehandlung in Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Monitoring von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie und anderen vererbaren Blutgerinnungsstörungen in Europa ▪ Information zu Therapien, deren Sicherheit und Nebenwirkungen bereitstellen ▪ Erstellung eines öffentlichen Verzeichnisses mit Informationen und Publikationslisten für alle Blutgerinnungsprodukte, die in Europa zur Behandlung von Hämophilie und anderen vererbaren Blutgerinnungsstörungen eingesetzt werden.
Patientenzahlen	8554 (Stand 2019) Hämophilie B: 784 (Stand 2019)	44 238 (Stand 31.12.2017)
Umfang	143 Einrichtungen (Stand 2019)	30 Länder (Stand 13.07.2017); 7 deutsche Zentren beteiligt
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	seit 2009: im Onlinebetrieb seit 2017: <u>gesetzliche Meldepflicht</u> seit 2020: Start Datensammlung mit harmonisiertem und überarbeitetem Datensatz	01.10.2008
Laufzeit / Studienende	nicht angegeben	nicht angegeben

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister (mehreseitige Tabelle)

Name	GEPHARD	PedNet Registry
URL	https://gephard.de/	https://pednet.eu
Art des Registers	prospektive, multizentrische, nicht kontrollierte und nicht interventionelle Kohortenstudie	Multicenter Prospective Observational Birth Cohort Study
Initiiert bzw. betrieben von	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V., Goethe Universität Frankfurt	Julius Center, UMC Utrecht
Sponsor	Pharmazeutische Industrie	PedNet Haemophilia Research Foundation, 8 Pharmaunternehmen
Population	Patientinnen und Patienten < 18 Jahre bei Diagnosestellung mit einer Hämophilie A oder B mit allen Schweregraden (< 1, 1–5, > 5–25 % FVIII)	Kinder mit milder (FVIII/IX 6 to 25 %), moderater (FVIII/IX 1 to 5 %) oder schwerer (FVIII/IX < 1 %) Hämophilie A oder B, die vom 01.01.2000 bis zum 01.01.2030 geboren sind und die in Behandlung in einem der teilnehmenden Studienzentren waren oder sind.
Registerprotokoll	Protokoll unveröffentlicht	Protokoll [28]
Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erfassung der Versorgungssituation junger Patientinnen und Patienten mit einer Hämophilie in Deutschland ▪ Klärung von Fragen zur bestmöglichen Behandlung 	Sammlung von Patientendaten, um ein Netzwerk aufzubauen und Behandlung sowie Outcomes der Patientinnen und Patienten zu verbessern
Patientenzahlen	270 (Stand April 2021)	2576 Kinder, davon 428 mit Hämophilie B (Stand 01.01.2022) derzeit
Umfang	39 Zentren in Deutschland (Stand April 2021)	33 Studienzentren, davon 5 in Deutschland
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2017	Juni 2014
Laufzeit / Studienende	2022	2029

Tabelle 4: Register ohne Zentrum in Deutschland

Name	WBDR	WFH GTR
URL	https://wfh.org/data-collection/#wldr	https://wfh.org/data-collection/#gtr
Art des Registers	prospective, longitudinal, observational registry	prospective observational, and longitudinal registry of patients
initiiert bzw. betrieben von	entwickelt durch eine Zusammenarbeit zwischen World Federation of Hemophilia, Karolinska Institute and Health Solutions	World Federation of Hemophilia in <u>Zusammenarbeit mit</u> : International Society on Thrombosis and Hemostasis, European Haemophilia Consortium, US National Hemophilia Foundation, the American Thrombosis and Hemostasis Network, Pharmaindustrie, Zulassungsbehörden
Umfang	geplant sind 10 000 Patientinnen und Patienten aus wenigstens 200 Studienzentren in mehr als 50 Ländern	geplant: 5000 Patientinnen und Patienten
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2018	Ende 2020 (Januar 2022 Start der Rekrutierung)

6 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; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [online]. 2020 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf>.
5. European Medicines Agency. Patient registries [online]. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>.
6. Niemeyer A, Semler S, Veit C et al. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit [online]. 2021 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf.
7. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B et al. Patientenregister für die Nutzenbewertung; kein Ersatz für randomisierte Studien. Dtsch Arztebl 2017; 114(16): A783–A786.
8. 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>.
9. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Aufbau des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2008; 28(Suppl 1): S12-S16.
10. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Dokumentation in der Hämophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2010; 30(Suppl 1): S62-S64.
11. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. Hamostaseologie 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
12. 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.
13. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophilieregister; Jahresbericht 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 11.05.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

14. 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>.
15. 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>.
16. 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).
17. 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/>.
18. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS; Working Protocol; Version 11 [unveröffentlicht]. 2021.
19. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS [online]. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <http://web.euhass.org/>.
20. 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.
21. Goethe University. German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD) [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912143>.
22. Haunersches Kinderspital KdUM. Deutsches Pädiatrisches Hämophilie Forschungs Register (German Pediatric Hemophilia Research Database) [online]. 2016 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00011101.
23. Dobke J. German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD) Studie: Neu diagnostizierte Hämophilie [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/fachinformationen/studienportal/studien_und_register/gephard_haemophilie/.
24. Ständige Kommission Pädiatrie. German Pediatric Hemophilia Research Database; GEPHARD [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <https://gephard.de/>.
25. Fischer K, Ljung R, Platokouki H et al. Prospective observational cohort studies for studying rare diseases: the European PedNet Haemophilia Registry. *Haemophilia* 2014; 20(4): e280-286. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.12448>.

26. PedNet Haemophilia Research Foundation. The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry) (PedNet) [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119>.
27. Ljung R. PedNet Registry; Workshop on registries EMA/CHMP/BPWP [online]. 2015 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-pednet-registry-rolf-ljung_en.pdf.
28. PedNet Haemophilia Research Foundation. Protocol of the PedNet Haemophilia Registry [online]. 2020 [Zugriff: 30.09.2021]. URL: https://pednet.eu/wp-content/uploads/2020/06/Protocol-of-the-PedNet-Haemophilia-Registry-version-6_05052020.pdf.
29. PedNet Haemophilia Research Foundation. Annual report 2020; PedNet cohort studies [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: <https://pednet.eu/wp-content/uploads/2021/05/Annual-Report-2020-PedNet-Data-January-2021.pdf>.
30. PedNET Haemophilia Research Foundation. PedNet [online]. [Zugriff: 11.05.2022]. URL: <https://pednet.eu/>.
31. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779>.
32. Coffin D, Pierce G, Baumann A. World Bleeding Disorders Registry (WBDR); protocol [online]. 2018 [Zugriff: 10.05.2022]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/01/WBDR-Study-Protocol-Ethics.pdf>.
33. WBDR Steering Committee. WBDR Minimal & Extended Data Set [online]. 2019 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2021/12/WBDR-DataSets-July2019.pdf>.
34. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry; 2020 Data Report [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1971.pdf>.
35. Konkle B, Pierce G, Coffin D et al. Core data set on safety, efficacy, and durability of hemophilia gene therapy for a global registry: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2020; 18(11): 3074-3077. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15023>.
36. World Federation of Hemophilia. The World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR) [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883710>.
37. Coffin D, Konkle B, Pierce G. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry; protocol synopsis [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/02/WFH-GTR-protocol-synopsis.pdf>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung

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

Anhang B Suchstrategien**Bibliografische Datenbanken*****MEDLINE****Suchoberfläche: Ovid*

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

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

Studienregister***ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

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