

# Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0)

4. Addendum zum Projekt A22-20

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left are light grey, and the segments to the right are various shades of blue and grey.

**ADDENDUM**

Projekt: A24-49

Version: 1.0

Stand: 12.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1809

DOI: 10.60584/A24-49

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0) –

4. Addendum zum Projekt A22-20

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

29.04.2024

**Interne Projektnummer**

A24-49

**DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-49>

**Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 4. Addendum zum Projekt A22-20 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-49>.

**Schlagwörter**

Valoctocogen Roxaparvec, Hämophilie A, Nutzenbewertung, Register, Forschungsdesign, Peer Review – Forschung

**Keywords**

Valoctocogene Roxaparvec, Hemophilia A, Benefit Assessment, Registries, Research Design, Peer Review – Research

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

- Ulrike Seay
- Simone Johner
- Ulrike Lampert
- Martina Messow
- Beate Wieseler
- Caroline Wöhl

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Valoctocogen Roxaparvovec .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Anmerkungen zum Studienprotokoll und SAP .....</b>	<b>2</b>
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	2
2.2.2 Spezifische UE.....	3
2.2.3 Indexdatum und Patientencharakteristika.....	4
2.2.4 Datenerhebung.....	6
2.2.5 Confounder.....	8
2.2.6 Meldezeitpunkte .....	10
2.2.7 Beendigung der Studienteilnahme.....	10
2.2.8 Abbruchkriterien für Vergeblichkeit.....	11
2.2.9 Obligate Erhebung aller relevanten Datenfelder im DHR.....	11
<b>3 Literatur .....</b>	<b>13</b>
<b>Anhang A Prüfung der Informationsbeschaffung zur Identifizierung von Confoundern ..</b>	<b>16</b>
<b>Anhang B In Bezug auf die AbD relevante Anpassungen im DHR .....</b>	<b>17</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
BPI-SF	Brief Pain Inventory – short form
DHR	Deutsches Hämophilieregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PRO	patientenberichteter Endpunkt
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 04.07.2023 mit der Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) (jeweils Version vom 19.10.2023) zur anwendungsbeleitenden Datenerhebung (AbD) zu Valoctocogen Roxaparvovec beauftragt.

In seiner Sitzung am 02.02.2023 hat der G-BA beschlossen, eine AbD und Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec in der Indikation „Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5)“ zu fordern [1,2]. Dem Beschluss liegt unter anderem das vom IQWiG erstellte Konzept für eine AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec zugrunde (AbD-Konzept A22-20 vom 29.09.2022) [3].

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die AbD und an Auswertungen durch die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und SAP umgesetzt worden sind, hat der G-BA dem IQWiG diese Unterlagen übermittelt [4,5] und mit der Prüfung dieser Unterlagen beauftragt.

Auf Basis der Ergebnisse dieser Prüfung (2. Addendum A23-64 zum Konzept A22-20 [6]) hat der G-BA mit Beschluss vom 21.09.2023 [7,8] formuliert, bei welchen Angaben im vorgelegten Studienprotokoll und SAP Anpassungsbedarf besteht. Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die AbD und an Auswertungen durch die vom pU erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und SAP umgesetzt worden sind, hat der G-BA dem IQWiG diese Unterlagen übermittelt [9,10] und mit der Prüfung dieser Unterlagen beauftragt.

Basierend auf dieser Prüfung [11] ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass die Entscheidung, ob die AbD anhand des eingereichten Studienprotokolls und SAP durchgeführt werden kann, zu diesem Zeitpunkt nicht sachgerecht getroffen werden konnte. Der G-BA hat daher entschieden, den Zeitraum für die 2. Prüfung der Studienunterlagen zu verlängern, um dem pU letztmalig die Gelegenheit zu geben, die Sicherstellung der erforderlichen Anpassungen des Gesamtdatensatzes des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) Registers zu gewährleisten sowie die Behebung aller verbliebenen Mängel, die für den Beginn der AbD maßgeblich sind, durchzuführen. Mit Mitteilung vom 23.01.2023 wurde dem pU entsprechend der für den Beginn der AbD als erforderlich erachtete Anpassungsbedarf am Studienprotokoll und SAP mitgeteilt.

Der pU hat am 26.04.2024 überarbeitete Unterlagen beim G-BA eingereicht [12,13]. Der G-BA hat dem IQWiG diese Unterlagen am 26.04.2024 übermittelt.

## **2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Valoctocogen Roxaparvovec**

### **2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen**

Der pU hat das Studienprotokoll und den SAP (jeweils in Version 3 vom 26.04.2024) auf Basis der am 23.01.2023 übermittelten Anforderungen des G-BA überarbeitet.

Mit den überarbeiteten Studienunterlagen hat der pU in Appendix 3 zum Studienprotokoll eine systematische Literaturrecherche nach potenziell relevanten Confoundern vorgelegt. Die Bewertung der Informationsbeschaffung findet sich in Anhang A.

In seinem Anschreiben an den G-BA informiert der pU, dass der Lenkungsausschuss des DHR in seiner Sitzung vom 22.04.2024 die finalen Änderungen am Datensatz genehmigt habe. Mit den Studienunterlagen hat der pU die Beschlüsse und Begründungen des Lenkungsausschusses für die Anpassungen im Datensatz des DHR aus den Sitzungen vom 08.12.2023 [14] und 22.04.2024 [15] vorgelegt. Eine Beschreibung der Anpassungen im DHR findet sich in Anhang B.

Trotz der Anpassungen im Datensatz des DHR können nicht alle für die AbD erforderlichen Daten im DHR erhoben werden. Es liegt in der Verantwortung des pU sicherzustellen, dass diese Daten in der für die Nutzenbewertung erforderlichen Qualität erhoben werden, bspw. in einer studienindividuellen Datenerhebung.

Die vorliegende Prüfung bezieht sich maßgeblich auf die vom G-BA im Schreiben an den pU vom 23.01.2023 benannten für den Start der AbD erforderlichen Punkte.

Zusammenfassend adressieren die vom pU vorgenommenen Änderungen die vom G-BA benannten erforderlichen Punkte nicht vollumfänglich. Insbesondere fehlt in den Studienunterlagen weiterhin eine eindeutige Definition der relevanten Operationalisierungen für eine Reihe von Endpunkten und Confoundern. Darüber hinaus sollte für die nicht im DHR erhobenen Daten eine studienindividuelle Datenerhebung durch den pU in Betracht gezogen werden.

### **2.2 Anmerkungen zum Studienprotokoll und SAP**

#### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

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

Die Ausschlusskriterien sind um das Vorliegen jeglicher aktiven Infektionen (akut oder unkontrolliert chronisch) zu ergänzen. Zudem sind die Ausschlusskriterien in der im SAP aufgeführten Variablenliste der Ein- und Ausschlusskriterien zu ergänzen.



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

Im Studienprotokoll und im SAP wurden die Ausschlusskriterien um das Vorliegen akuter Infektionen (wie etwa akute respiratorische Infektionen oder akute Hepatitis) oder unkontrollierter chronischer Infektionen (wie etwa chronische aktive Hepatitis) zum Indexdatum ergänzt.

Zudem findet sich sowohl im Studienprotokoll als auch im SAP mehrfach der Hinweis, dass die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien beim Studieneinschluss eines Patienten im DHR bestätigt wird.

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

Die Ergänzungen im Studienprotokoll und im SAP sind sachgerecht, allerdings wurde die Variablenliste der Ein- und Ausschlusskriterien im SAP nicht wie gefordert ergänzt, dies muss noch erfolgen.

Im DHR ist lediglich übergeordnet festgehalten, dass Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien beim Studieneinschluss erfüllen. Umfassende Ein- und Ausschlusskriterien sollen nicht in den Datensatz aufgenommen werden. Dies betrifft die Variable jegliche aktive Infektionen (akut oder unkontrolliert chronisch) (siehe Anhang B). Es liegt in der Verantwortung des pU, die Erhebung der für die AbD erforderlichen Daten sicherzustellen, bspw. im Rahmen einer studienindividuellen Datenerhebung.

## **2.2.2 Spezifische UE**

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

Für das spezifische UE schwere Leberschäden und das spezifische UE maligne Neubildungen ist eine Definition im Studienprotokoll zu hinterlegen. Darüber hinaus ist im Studienprotokoll zu spezifizieren, anhand welcher Maßnahmen eine einheitliche Dokumentation dieser Ereignisse sichergestellt wird.

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

Im Studienprotokoll und im SAP wurde für das spezifische UE schwere Lebererkrankung ergänzt, dass es aus der Erfassung der Begriffe neu diagnostizierte Leberfibrose, Leberversagen und Leberzirrhose im DHR abgeleitet werden soll. Die Progression einer Leberfibrose oder -zirrhose soll auf Grundlage der Child-Turcotte-Pugh Klassifikation erfolgen. Für die Operationalisierung der schweren Lebererkrankungen wird weiterhin auf externe Quellen verwiesen, mit dem Hinweis, dass die Erhebung konsistent zu diesen sein werde.

Im Studienprotokoll wird weiterhin beschrieben, dass davon ausgegangen wird, dass maligne Neubildungen konsistent zu den Vorgaben des World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry erhoben werden.

Für die malignen Neubildungen wird im SAP auf die Erhebung im DHR im Rahmen der medizinisch relevanten Ereignisse verwiesen. Darüber hinaus wurde ergänzt, dass maligne Neubildungen zwar unabhängig davon, ob sie mit der Behandlung in Verbindung stehen, erhoben werden, aber nicht vergleichend analysiert werden sollen.

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

Das Vorgehen des pU zur Operationalisierung von spezifischen UE auf externe Quellen zu verweisen ist nicht sachgerecht. Eindeutige und vollständige Definitionen für die spezifischen UE schwere Leberschäden und maligne Neubildungen fehlen weiterhin und sind im Studienprotokoll und im SAP zu ergänzen. Insbesondere für das spezifische UE schwere Leberschäden bleibt weiterhin unklar, wie die Erfassung ausschließlich symptomatischer Leberschäden sichergestellt wird. Darüber hinaus sollten Maßnahmen beschrieben werden, wie sichergestellt wird, dass die Dokumentation der spezifischen UEs einheitlich erfolgt.

Der Lenkungsausschuss des DHR hat das Listenfeld im Abschnitt sonstiges relevantes Ereignis um maligne Neubildung ergänzt, aber die Aufnahme weiterer Listenfelder zur spezifischen Erhebung schwerer Leberschäden und maligner Neubildungen sowie symptomatischer Leberschäden abgelehnt (siehe Anhang B). Es liegt in der Verantwortung des pU die Erhebung der Daten in einer für die Nutzenbewertung ausreichenden Qualität sicherzustellen. Kann dies im DHR nicht gewährleistet werden, ist dies alternativ bspw. im Rahmen einer studienindividuellen Datenerhebung sicherzustellen.

Gemäß der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zur Forderung der AbD [2] sollte die Kodierung der spezifischen UE idealerweise mittels medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) erfolgen. Bspw. könnte dies mittels der standardisierten MedDRA(SMQ)-Abfragen für Erkrankungen der Leber und Malignitäten erfolgen. Die entsprechenden bevorzugten Begriffe (PT) und Systemorganklassen (SOC) sollten in den Studienunterlagen hinterlegt werden.

Das spezifische UE maligne Neubildungen ist unabhängig von der Ursache zwischen den Behandlungsarmen vergleichend zu analysieren.

### **2.2.3 Indexdatum und Patientencharakteristika**

Der G-BA hat mehrere Auflagen zu Indexdatum und Patientencharakteristika formuliert. Diese werden im Folgenden in separaten Abschnitten bearbeitet.

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

Es ist im Studienprotokoll festzulegen, dass alle Ein- und Ausschlusskriterien mit eindeutiger Operationalisierung zum Indexdatum erhoben werden.

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

Im Studienprotokoll und im SAP wurde ergänzt, dass die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien zum Zeitpunkt des Einschlusses eines Patienten in die AbD bestätigt wird. Grundlage hierfür ist ein entsprechender Eintrag im DHR (siehe auch 2.2.1).

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

Die vom pU vorgenommene Änderung in Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien ist sachgerecht. Zur Erhebung der Baselinecharakteristika zum Indexdatum und zur Umsetzung im DHR siehe Abschnitt 2.2.4.

**Auflage des G-BA**

Für Patienten, die im Verlauf der Studie auf eine Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec wechseln und entsprechend der Ausführungen zur Zuordnung der Behandlungsgruppen dem Valoctocogen Roxaparvovec-Arm zugeordnet werden, ist festzulegen, dass die Baselinedaten zum Indexdatum (Datum der Applikation von Valoctocogen Roxaparvovec) erneut erhoben werden.

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

Im Studienprotokoll und im SAP ist ergänzt, dass für Patienten, die während der Rekrutierungsphase auf eine Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec wechseln, die Baselinedaten zum Zeitpunkt der Applikation von Valoctocogen Roxaparvovec erneut erhoben werden.

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

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

**Auflage des G-BA**

Im Studienprotokoll ist zu streichen, dass zur Erhebung der Baselinedaten nur auf Patienten zugegriffen wird, für die bereits seit mindestens 12 Monaten Daten im Register dokumentiert wurden.

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

Im Studienprotokoll und im SAP wurde gestrichen, dass zur Erhebung der Baselinedaten nur auf Patienten zugegriffen wird, für die bereits seit mindestens 12 Monaten Daten im Register dokumentiert wurden.

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

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

**Auflage des G-BA**

Es ist im Studienprotokoll festzulegen, dass das Alter der Patienten und der Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5(AAV5)-Status in der Datenquelle eindeutig erfasst werden. Zudem ist sicherzustellen, dass der AAV5-Status, sofern erhoben, für die Patienten beider Studienarme erfasst wird. Dies ist im Studienprotokoll zu spezifizieren.

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

Im Studienprotokoll und im SAP wurde ergänzt, dass das Alter des Patienten (Geburtsjahr) und der AAV5-Status für alle Patienten erfasst wird.

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

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

**2.2.4 Datenerhebung****Auflage des G-BA**

Die Auflage, alle zu erhebenden Daten (u. a. Expositionen, klinische Ereignisse, Endpunkte, Confounder) mit ihrer entsprechenden Operationalisierung a priori festzulegen, ist nicht durchgängig umgesetzt. Für die Komorbiditäten ist bspw. weiterhin nur eine Freitexteingabe geplant. Dies ist entsprechend anzupassen.

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

Im Studienprotokoll und im SAP hat der pU zahlreiche Anpassungen der zu erhebenden Daten vorgenommen. Im Folgenden wird nur auf diejenigen Anpassungen eingegangen, die vom G-BA gefordert wurden oder die besondere Relevanz für die Durchführung der AbD haben bzw. für die weiterer Anpassungsbedarf besteht.

***Baselinecharakteristika***

Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass für die Baselinedaten zum Teil Angaben herangezogen werden sollen, die bereits vor dem Indexdatum im DHR erhoben wurden. Dies betrifft Angaben zur Demographie und zum Krankheitsstatus, bspw. Schweregrad der Hämophilie und Komorbiditäten.

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

Das geplante Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Baselinecharakteristika sind zum Indexdatum zu erheben, das Studienprotokoll ist dahingehend anzupassen.

***Blutungen***

Für schwere und lebensbedrohliche Blutungen sind im Studienprotokoll und im SAP Operationalisierungen hinterlegt und es ist beschrieben, dass vom DHR bestätigt sei, dass im

DHR schwere und lebensbedrohliche Blutungen gemäß der Operationalisierung im PedNet erhoben werden.

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

Auch wenn die Operationalisierung der schweren und lebensbedrohlichen Blutungen sachgerecht erscheint, ist weiterhin eine abschließende Prüfung nicht möglich, da die vom DHR genutzten Definitionen weder aus dem Gesamtdatensatz noch aus dem Handbuch des DHR [16] hervorgehen. Dies ist insbesondere dahin gehend kritisch zu bewerten, dass eine Operationalisierung lebensbedrohlicher Blutungen im aktuellen PedNet Protokoll [17] nicht vorliegt. Es liegt im Verantwortungsbereich des pU, eine einheitliche Datenerhebung zu gewährleisten. Um dies zu gewährleisten sollten die genauen Definitionen im Studienprotokoll benannt und die behandelnden Ärztinnen und Ärzte entsprechend geschult werden.

#### **Komorbiditäten**

Gemäß Studienprotokoll und SAP sollen die Komorbiditäten maligne Erkrankungen, erhöhter Blutdruck und Osteoporose erhoben werden. Für erhöhten Blutdruck und Osteoporose ist jeweils eine exakte Operationalisierung hinterlegt. Für die malignen Erkrankungen wird auf die Operationalisierung der UEs verwiesen.

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

Die Operationalisierung von erhöhtem Blutdruck und Osteoporose ist jeweils sachgerecht. Für die Einschätzung zu malignen Erkrankungen siehe Abschnitt 2.2.2. Im DHR sind für erhöhten Blutdruck und Osteoporose jedoch keine Operationalisierungen hinterlegt (siehe Anhang B). Es liegt im Verantwortungsbereich des pU eine einheitliche Datenerhebung zu gewährleisten. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sind beispielsweise entsprechend zu schulen.

#### **Schmerz**

Der patientenberichtete Endpunkt (PRO) Schmerz soll mit dem Brief Pain Inventory – short form (BPI-SF) erhoben werden. Der pU plant gemäß SAP Auswertungen der Skalen Schmerzintensität (4 Items) und Beeinträchtigung durch Schmerz (7 Items).

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

Das geplante Vorgehen ist gemäß Manual des BPI-SF [18] sachgerecht. Aus inhaltlichen Gründen ist jedoch die separate Auswertung des Items 3 der Skala Schmerzintensität (stärkster Schmerz) sinnvoll und sollte im SAP ergänzt werden.

#### **Thromboembolische Ereignisse**

Laut Studienprotokoll sollen thromboembolische Ereignisse unabhängig davon, ob sie mit der Behandlung in Verbindung stehen, erhoben werden, aber nicht vergleichend analysiert

werden. Eine genaue Definition thromboembolischer Ereignisse findet sich weder im Studienprotokoll noch im SAP, sondern es wird auf die Erhebung im DHR verwiesen.

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

Das spezifische UE thromboembolische Ereignisse ist unabhängig von der Ursache zwischen den Behandlungsarmen vergleichend zu analysieren. Im Studienprotokoll und im SAP ist jeweils die exakte Definition der thromboembolischen Ereignisse zu hinterlegen. Darüber hinaus wurde für spezifische UEs wie bspw. auch die thromboembolischen Ereignisse die Einführung von Listefeldern zur spezifischen Operationalisierung vom DHR Lenkungsausschuss abgelehnt (siehe Anhang B). Es liegt in der Verantwortung des pU die Erhebung der Daten in einer für die Nutzenbewertung ausreichenden Qualität sicherzustellen, bspw. im Rahmen einer studienindividuellen Datenerhebung. Idealerweise sollte dabei die Kodierung anhand von MedDRA erfolgen, bspw. anhand der SMQ Embolie- und Thromboseereignisse. Die entsprechenden PT und SOC sind in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

### **2.2.5 Confounder**

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

Das in den Studienunterlagen beschriebene Vorgehen zur Identifikation und Festlegung relevanter Confounder wurde nicht überarbeitet. Eine Identifikation potenzieller Confounder ist bisher nur geplant, im Anschluss an die Identifikation möchte der pU im Austausch mit dem DHR klären, inwieweit die Erhebung der identifizierten und für die Bildung des Propensity Score als notwendig erachteten Confounder im DHR umsetzbar ist. Das Vorgehen des pU bezüglich der Recherche und Identifikation potenzieller Confounder ist entsprechend weiterhin nicht sachgerecht. Es ist vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung eine systematische Literaturrecherche nach potenziell relevanten Confoundern durchzuführen und unter Einbindung von Experten zu ergänzen. Es muss sichergestellt sein, dass alle a priori identifizierten relevanten Confounder in der gewählten Datenquelle sachgerecht ab dem Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden. Sollte eine Erhebung bestimmter Parameter nicht möglich sein, ist diese Unsicherheit im Studienprotokoll zu adressieren und die Berücksichtigung bei der Ergebnisinterpretation zu beschreiben. Die Methodik zur Identifikation und Festlegung von Confoundern ist grundlegend zu überarbeiten.

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

Mit Appendix 3 zum Studienprotokoll legt der pU eine systematische Literaturrecherche nach potenziell relevanten Confoundern vor. Für die Auswahl potenziell relevanter Confounder bindet der pU darüber hinaus klinische Sachverständige ein und zieht die Ergebnisse einer vorangegangenen Propensity Score Auswertung zu Valoctocogen Roxaparvovec heran. Zur

Anzahl der eingebundenen Experten finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben. Der pU legt im Studienprotokoll und im SAP eine Liste der potenziell relevanten Confounder vor. Aus dieser Liste sollen unter Verwendung von Backward-Stepwise-Variablenselektion diejenigen Variablen ausgewählt werden, die tatsächlich in das Regressionsmodell zur Schätzung des Propensity Scores eingehen. Es bleibt unklar, inwiefern dabei inhaltliche Aspekte berücksichtigt werden. Der potenzielle Confounder Aktivitäts-Status soll nicht herangezogen werden, da kein geeignetes Erhebungsinstrument für Patienten mit Hämophilie A vorliegt.

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

Die Darstellung der systematischen Recherche nach potenziellen Confoundern durch den pU ist nicht plausibel. Es ist unklar, wie der pU die von ihm herangezogenen Studien identifiziert hat. Dies sollte durch den pU klargestellt werden (vgl. Anhang A).

Im Abgleich mit anderen Projekten ergeben sich keine relevanten Lücken bei den identifizierten potenziellen Confoundern. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine ausreichend vollständige Liste an potenziell relevanten Confoundern identifiziert wurde.

Der Ausschluss des potenziell relevanten Confounders Aktivitäts-Status mit dem Argument, es liege kein geeignetes Erhebungsinstrument für Patienten mit Hämophilie A vor, ist nicht sachgerecht. Der Aktivitäts-Status könnte mit einem generischen Instrument erhoben werden. Der als potenzieller Confounder genannte HIV-Status zu Baseline wird im DHR nicht erhoben, der Umgang hiermit ist in den Studienunterlagen zu ergänzen. Alle anderen identifizierten potenziell relevanten Confounder werden bereits im DHR erhoben. Die vom pU in den Studienunterlagen beschriebene Bildung des Regressionsmodells zur Schätzung des Propensity Scores allein unter Verwendung eines statistischen Auswahlverfahrens ist nicht sachgerecht. Aus der Liste der potenziell relevanten Confounder sollte auf Basis von Literatur und unter Einbeziehung von klinischen Sachverständigen anhand von inhaltlichen und strukturellen Begründungen ein abschließendes Set an relevanten Confoundern ausgewählt werden. Unter Berücksichtigung der von Brookhart 2006 [19] und Bergstra 2019 [20] beschriebenen Verfahren ist das Vorgehen im Studienprotokoll und im SAP anzupassen. Sollte sich in der Auswertung herausstellen, dass dieses Vorgehen, insbesondere wegen fehlender Konvergenz des Modells nicht möglich ist, kann eine statistische Variablenselektion (z. B. VanderWeele 2019 [21]) in Betracht gezogen werden. Hierbei ist zu beachten, dass Variablen, deren Relevanz aus inhaltlichen Gründen gesichert ist, nicht durch Anwendung von statistischer Variablenselektion aus dem Regressionsmodell entfernt werden dürfen. Um eine ergebnisgesteuerte Analyse zu vermeiden, muss das Vorgehen zur Variablenselektion in der Studienplanung nachvollziehbar und in der notwendigen Detailtiefe präspezifiziert werden.

## **2.2.6 Meldezeitpunkte**

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

Bezüglich der Meldezeitpunkte geht aus den Studienunterlagen hervor, dass die Studienzentren aufgefordert werden, die Daten für alle an der AbD teilnehmenden Patienten etwa 6 Monate vor der jeweiligen Zwischenanalyse zu aktualisieren. Es liegt jedoch im Verantwortungsbereich des pU, dass vor Beginn der AbD Meldezeitpunkte festgelegt bzw. sichergestellt werden, die eine Bereitstellung der Daten der AbD für eine fristgerechte Einreichung der im Beschluss des G-BA vom 02.02.2023 festgelegten Zwischenanalysen und des Dossiers für die erneute Nutzenbewertung gewährleisten. In den Studienunterlagen sind Maßnahmen für die Sicherstellung adäquater Meldezeitpunkte zu beschreiben, beispielsweise die Entsendung von Monitoren in alle Studienzentren.

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

Im Studienprotokoll und im SAP wurde ergänzt, dass ausgebildete Studienmonitore die an der AbD teilnehmenden Zentren unterstützen werden. Aufgabe der Monitore ist es u. a. den Anteil der fehlenden Werte zu minimieren und sicherzustellen, dass die Daten für die Zwischenanalysen fristgerecht bereitgestellt werden.

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

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht. Eine weitergehende Prüfung der Umsetzung der geplanten Monitoring-Maßnahmen ist nicht möglich, da keine aktualisierte Version des hierfür separat erstellten Clinical Operations Plans vorliegt.

## **2.2.7 Beendigung der Studienteilnahme**

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

Die vorgenommenen Änderungen bzgl. der Gründe für die Beendigung der Studienteilnahme sind nur zum Teil sachgerecht. Die Liste der Gründe zur Beendigung der Studienteilnahme muss vor Studienbeginn vollständig festgelegt sein. Die Beendigung der Studienteilnahme alleine aufgrund der klinischen Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes ist aus den Studienunterlagen zu streichen. Es sind konkrete Kriterien zu definieren, auf Basis welcher die Patienten aus der Studie ausscheiden.

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

Im Studienprotokoll wurde gestrichen, dass die Studienteilnahme allein aufgrund der Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes beendet werden kann. Es liegt eine abschließende Liste von Gründen für die Beendigung der Studienteilnahme vor.

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

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.



## **2.2.8 Abbruchkriterien für Vergeblichkeit**

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

Bezüglich der genannten Abbruchkriterien für Vergeblichkeit bleibt unklar, was mit der Anzahl der für die Auswertung verfügbaren Variablen gemeint ist. Es ist zu präzisieren, wann eine Variable als für die Auswertung verfügbar gilt. Zudem ist ein Abbruchkriterium in Zusammenhang mit der Anzahl verfügbarer Variablen zu ergänzen.

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

In Studienprotokoll und im SAP wurde der Einschub Anzahl der für die Auswertung verfügbaren Variablen gestrichen. Darüber hinaus wurde ergänzt, dass für die Bewertung der Vergeblichkeit im Rahmen der Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 36 und 54 Monate die a priori berechnete Fallzahlplanung auf Basis der bis dahin beobachteten annualisierten Blutungsrate aktualisiert werden soll. Die Implikationen dieser Berechnung sollen in den entsprechenden Berichten diskutiert werden.

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

Die Streichung des Einschubs Anzahl der für die Auswertung verfügbaren Variablen ist sachgerecht. Das beschriebene Vorgehen zur aktualisierten Fallzahlplanung ist sachgerecht.

## **2.2.9 Obligate Erhebung aller relevanten Datenfelder im DHR**

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

Vor dem Beginn der AbD von Valoctocogen Roxaparovec muss die obligate Erhebung aller relevanten Datenfelder im DHR durch den pU sichergestellt sein. Zu diesem Zweck müssen vorab alle relevanten zu erhebenden Daten und zugehörige Auswertungen für die AbD a priori festgelegt und im Studienprotokoll und SAP beschrieben werden. Dies gilt auch für potenzielle Daten / Variablen, die seitens des pU erst anhand der für den Beginn der AbD erforderlichen Anpassungen identifiziert werden (beispielsweise anhand der Confounder-Identifikation).

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

Der pU geht in seinem Studienprotokoll davon aus, dass alle notwendigen Anpassungen im DHR vor Beginn der AbD vorgenommen werden.

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

Aufgrund der vom Lenkungsausschuss des DHR abgelehnten Änderungen am Datensatz kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Erhebung aller relevanten Daten im DHR im erforderlichen Umfang erfolgt (siehe Abschnitte 2.2.1, 2.2.2 und 2.2.4).

Inwieweit die neu einzufügenden Datenfelder Pflichtfelder sein werden, kann noch nicht eingeschätzt werden. Die Beschlüsse des DHR-Lenkungsausschusses vom 22.04.2024 sind im

aktuellen Gesamtdatensatz von Januar 2024 [22] noch nicht umgesetzt. Ungeachtet dessen ist entsprechend der Ausführungen im Studienprotokoll und im SAP davon auszugehen, dass durch die Studienmonitore sichergestellt wird, dass der Anteil fehlender Werte in den relevanten Datenfeldern im DHR minimiert wird. Für Variablen, die nicht adäquat im DHR abgebildet werden, liegt es in der Verantwortung des pU die Erhebung der Daten in einer für die Nutzenbewertung ausreichenden Qualität sicherzustellen, bspw. im Rahmen einer studienindividuellen Datenerhebung.

### 3 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5866/2023-02-02\\_AM-RL-XII\\_Valoctocogen\\_Roxaparvovec\\_AbD-002\\_Forderung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5866/2023-02-02_AM-RL-XII_Valoctocogen_Roxaparvovec_AbD-002_Forderung_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9250/2023-02-02\\_AM-RL-XII\\_Valoctocogen\\_Roxaparvovec\\_AbD-002\\_Forderung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9250/2023-02-02_AM-RL-XII_Valoctocogen_Roxaparvovec_AbD-002_Forderung_TrG.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung; Valoctocogen Roxaparvovec; Rapid Report [online]. 2023 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-20\\_anwendungsbegleitende-datenerhebung-valoctocogen-roxaparvovec\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-20_anwendungsbegleitende-datenerhebung-valoctocogen-roxaparvovec_rapid-report_v1-0.pdf).
4. Biomarin. Comparative Effectiveness of Roctavian to Standard of Care Hemostatic Therapies in Germany Among People with Severe Hemophilia A: A Prospective Non-Interventional Study Utilizing Data Collected in the German Hemophilia Register [unveröffentlicht]. 2023.
5. IQVIA. Comparative Effectiveness of Roctavian to Standard of Care Hemostatic Therapies in Germany Among People with Severe Hemophilia A: A Prospective Non-Interventional Study Utilizing Data Collected in the German Hemophilia Register; Statistical Analysis Plan (SAP) [unveröffentlicht]. 2023.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0); 2. Addendum zum Projekt A22-20 [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-64\\_valoctocogen-roxaparvovec\\_addendum-zum-projekt-a22-20\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-64_valoctocogen-roxaparvovec_addendum-zum-projekt-a22-20_v1-0.pdf).

## 4. Addendum zum Projekt A22-20

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6179/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Valoctocogen\\_2020-AbD-002\\_Feststellung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6179/2023-09-21_AM-RL-XII_Valoctocogen_2020-AbD-002_Feststellung.pdf).

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9788/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Valoctocogen\\_2020-AbD-002\\_Feststellung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9788/2023-09-21_AM-RL-XII_Valoctocogen_2020-AbD-002_Feststellung_TrG.pdf).

9. Biomarin. Comparative Effectiveness of Roctavian to Standard of Care Hemostatic Therapies in Germany Among People with Severe Hemophilia A; A Prospective Non-Interventional Study Utilizing Data Collected in the German Hemophilia Register Version 2 [unveröffentlicht]. 2023.

10. IQVIA. Comparative Effectiveness of Roctavian to Standard of Care Hemostatic Therapies in Germany Among People with Severe Hemophilia A; A Prospective Non-Interventional Study Utilizing Data Collected in the German Hemophilia Register; Statistical Analysis Plan (SAP) Version 2 [unveröffentlicht]. 2023.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvovec Prüfung des Studienprotokolls (Version 2) und des statistischen Analyseplans (Version 2); 3. Addendum zum Auftrag A20-61 [unveröffentlicht]. 2023.

12. Biomarin. Comparative Effectiveness of Roctavian to Standard of Care Hemostatic Therapies in Germany Among People with Severe Hemophilia A; A Prospective Non-Interventional Study Utilizing Data Collected in the German Hemophilia Register Version 3 [unveröffentlicht]. 2024.

13. IQVIA. Comparative Effectiveness of Roctavian to Standard of Care Hemostatic Therapies in Germany Among People with Severe Hemophilia A; A Prospective Non-Interventional Study Utilizing Data Collected in the German Hemophilia Register; Statistical Analysis Plan (SAP) Version 3 [unveröffentlicht]. 2024.

14. DHR. Beschlussvorlagen, Beschlüsse und Begründungen zur Beschlussfassung des DHR-Lenkungsausschusses vom 08.12.2023 [unveröffentlicht]. 2023.

15. DHR. Beschlussvorlagen, Beschlüsse und Begründungen zur Beschlussfassung des DHR-Lenkungsausschusses vom 22.04.2024 [unveröffentlicht]. 2024.
16. Deutsches Hämophileregister. Handbuch [online]. 2024 [Zugriff: 21.05.2024]. URL: <https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>.
17. Foundation PHR. Protocol of the PedNet Haemophilia Registry [online]. 2022 [Zugriff: 21.05.2024]. URL: <https://pednet.eu/registry/>.
18. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory User Guide [online]. 2009 [Zugriff: 18.04.2023]. URL: [https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI\\_UserGuide.pdf](https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf).
19. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ et al. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006; 163(12): 1149-1156. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj149>.
20. Bergstra SA, Sepriano A, Ramiro S, Landewe R. Three handy tips and a practical guide to improve your propensity score models. *RMD Open* 2019; 5(1): e000953. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000953>.
21. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol* 2019; 34(3): 211-219. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00494-6>.
22. Deutsches Hämophileregister. Gesamtdatensatz DHR 2.0 Stand Januar 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=10](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=10).
23. Kastner M, Wilczynski NL, Walker-Dilks C et al. Age-specific search strategies for Medline. *J Med Internet Res* 2006; 8(4): e25. <https://doi.org/10.2196/jmir.8.4.e25>.

## **Anhang A Prüfung der Informationsbeschaffung zur Identifizierung von Confoundern**

### **Informationsbeschaffung**

Mit Appendix 3 zum Studienprotokoll legt der pU eine systematische Literaturrecherche nach potenziell relevanten Confoundern vor. Die systematische Literaturrecherche wurde in mehreren bibliografischen Datenbanken durchgeführt mit dem Ziel, relevante und qualitativ hochwertige Studien zu identifizieren. Das Titel- / Abstract-Screening wurde durch 1 Person durchgeführt, das Volltextscreening erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Die Ein- und Ausschlusskriterien beschreiben, dass nach Confoundern für den Endpunkt „Blutungen“ selektiert wurde.

### **Kommentar zur Informationsbeschaffung**

Die Informationsbeschaffung des pU ist nicht geeignet, eine vollständige Liste an potenziell relevanten Confoundern zu identifizieren. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Für die Identifizierung von potenziellen Confoundern führt der pU eine Suche nach klinischen Studien in bibliografischen Datenbanken durch. Diese ist nicht adäquat und zudem durch eine nicht sachgerechte Limitierung stark eingeschränkt. Mit mehreren Suchzeilen (Zeile 9 bis 12) wird das Rechercheergebnis nicht sachgerecht auf Erwachsene limitiert. Ein Abgleich mit den vom pU eingeschlossenen 14 Referenzen bestätigt, dass ein Großteil dieser (ca. 70 %) nicht mit der Suche des pU identifiziert werden konnte. Für eine Eingrenzung der Zielgruppen eignen sich validierte Suchfilter (z. B. Kastner 2006 [23]). Es stellt sich die Frage, wie die vom pU eingeschlossenen Studien identifiziert wurden, da keine weiteren Suchquellen und Suchstrategien beschrieben werden.

## **Anhang B In Bezug auf die AbD relevante Anpassungen im DHR**

### **Genehmigte Anpassungen im DHR**

- Im DHR wird das Feld Patient nimmt an AbD teil und erfüllt alle notwendigen Einschlusskriterien sowie keines der Ausschlusskriterien ergänzt, jedoch mit der Anmerkung, dass umfassende Ein- und Ausschlusskriterien nicht aufgenommen werden und außerhalb des DHR erfasst werden müssen, z. B. im Rahmen der Einwilligungserklärung.
- Die Variable AAV-Status kann zukünftig für alle Patienten im DHR erfasst werden.
- Der Datensatz des DHR wird im Reiter Gentherapie um die Variablen Immunsuppression und Rückkehr zur Prophylaxe erweitert.
- Für Patienten, die an der AbD teilnehmen, werden die Variablen Gewicht und Größe als Pflichtfelder eingefügt.
- Bei einer Gelenkblutung kann zukünftig der Blutungsort spezifiziert werden mit den Optionen: Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Knie, Sprunggelenk oder anderes Gelenk.
- Im Abschnitt Gelenkscores wird der Score Gesamtgangbild aufgenommen.
- Die bisher erhobenen relevanten medizinischen Ereignisse allergische Reaktion, thromboembolisches Ereignis, thrombotische Mikroangiopathie und andere werden erweitert um maligne Neubildung, Autoimmunerkrankung, sensorische Parästhesie, Infusions- oder Hypersensitivitätsreaktion, Komplikation bei Immunsuppression, erhöhter Blutdruck und Osteoporose. Darüber hinaus werden schwerwiegende Konsequenzen durch relevante Ereignisse mit den Antwortoptionen Hospitalisierung und Tod erhoben. Ebenfalls ergänzt werden die Felder Beginn und Ende, allerdings nicht als Pflichtfelder.
- Der Reiter Hepatitis C-Status wird in Lebergesundheit umbenannt und umfasst Angaben zum Status von Lebererkrankungen (keine Angabe / Leberfibrose (Neudiagnose) / Leberfibrose (chronisch) / Leberzirrhose Child A / Leberzirrhose Child B / Leberzirrhose Child C / Leberversagen) sowie dem Status von Hepatitis-C- und B-Infektion. Darüber hinaus werden schwerwiegende Konsequenzen der ausgewählten Lebererkrankung erfasst (Hospitalisierung oder Tod).
- Im DHR soll die gesundheitsbezogene Lebensqualität zukünftig mit Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A) und Schmerzen mit dem BPI-SF erhoben werden. Die PROs werden in einem gesonderten Modul abgefragt.
- Im DHR wird eine neue Benutzerrolle Monitor hinterlegt. Der Monitor sieht ausschließlich die für ihn relevanten AbD-Patienten. Über Monitoring-Felder kann der Monitor um Korrekturen oder das Melden fehlender Angaben bitten. Das Monitoring umfasst auch eine Source Data Verification.

**Nicht genehmigte Anpassungen im DHR**

- Die Einführung von 20 neuen Listenfelder im Datensatz des DHR im Abschnitt Medizinisch relevante Ereignisse als nähere Spezifikation des Ereignisses wird abgelehnt. Dies betrifft: erhöhte Transaminasen, Cholestase, Leberadenom, Leberfibrose, nichtalkoholische Steatosis Hepatis, Toxischer Leberschaden (nicht Hämophilie-therapiebedingt), akutes Leberversagen, Hepatozelluläres Karzinom, sonstiges Leberkarzinom, extrahepatisches Malignom, thromboembolisches Ereignis ZNS-betreffend, thromboembolisches Ereignis ohne Organschäden, Pfortader- und Milzvenenthrombose, Thrombose der Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom), Sinusvenenthrombose, tiefe Beinvenenthrombose, Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, Transitorisch ischämische Attacke oder PRIND, oberflächliche Venenthrombose. Dies sei technisch nicht möglich.
- Die Einführung des Listenfelds symptomatische Leberschäden wird mit der Begründung, diese würden im Abschnitt Lebergesundheit erfasst, abgelehnt.
- Die Ergänzung Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberversagen oder Änderung der Leberfibrose im Datensatz des DHR im Abschnitt Lebergesundheit in der Abfrage „Status Leberfibrose (Neudiagnose)“ wird abgelehnt.