

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0)

3. Addendum zum Projekt A22-83

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-38

Version: 1.0

Stand: 12.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1808

DOI: 10.60584/A24-38

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0) – 3. Addendum zum Projekt A22-83

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.04.2024

Interne Projektnummer

A24-38

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-38>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 3. Addendum zum Projekt A22-83 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-38>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Anna-Katharina Barnert
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Katherine Rascher
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Etranacogen Dezaparvovec	2
2.1 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU.....	2
2.1.1 Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation	2
2.1.2 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte und Gelenkfunktion	4
2.1.3 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs).....	5
2.1.4 Datenquelle: Allgemein	6
2.1.5 Datenquelle: Vollständigkeit der Daten	7
2.1.6 Datenquelle: Source Data Verification	8
2.1.7 Datenquelle / Studiendesign: Confounder.....	9
2.1.8 Studiendesign: Fallzahlplanung.....	12
2.1.9 Studiendesign: Abbruchkriterien	13
2.1.10 Studiendesign: Zwischenanalysen.....	13
2.1.11 Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen	14
2.1.12 Auswertung der Daten: Confounder-Adjustierung.....	15
2.1.13 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten.....	16
2.1.14 Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze	18
2.1.15 Auswertung der Daten: Endpunkte.....	18
2.1.16 Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen	19
2.2 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen	19
3 Literatur	22
Anhang A In Bezug auf die AbD relevante Anpassungen im DHR	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
ABR	annualisierte Blutungsrate
ATE	Average Treatment Effect
DHR	Deutsches Hämophilierregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPTW	inverse probability of treatment weighting
MAR	Missing at Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
pmm	predictive mean matching
PRO	patientenberichteter Endpunkt
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 02.04.2024 mit der Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zu Etranacogen Dezaparovec beauftragt.

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

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 [4-6] und mit der Prüfung dieser Unterlagen beauftragt.

Auf Basis der Ergebnisse dieser Prüfung (Addendum A23-99 zum AbD-Konzept A22-83 [7]) hat der G-BA mit Beschluss vom 01.02.2024 [8,9] formuliert, bei welchen Angaben im vorgelegten Studienprotokoll und SAP Anpassungsbedarf besteht. Der pU hat am 28.03.2024 überarbeitete Unterlagen beim G-BA eingereicht [6,10-12]. Der G-BA hat dem IQWiG diese Unterlagen am 02.04.2024 übermittelt. Aufgrund der Beschlüsse des Lenkungsausschusses des Deutschen Hämophileregisters (DHR) von 08.12.2023 und 22.04.2024 [13,14] hat sich Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen ergeben. Der pU wurde daraufhin vom G-BA aufgefordert, eine angepasste Version des Studienprotokolls und SAP einzureichen. Der pU hat am 23.05.2024 überarbeitete Unterlagen [6,11,15,16] beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat dem IQWiG diese Unterlagen am 23.05.2024 übermittelt.

2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Etranacogen Dezaparovec

Der pU hat das Studienprotokoll und den SAP auf Basis der Anforderungen des G-BA Beschluss vom 01.02.2024 sowie der Beschlüsse des DHR-Lenkungsausschusses von 08.12.2023 und 22.04.2024 überarbeitet. Eine Beschreibung der Anpassungen im DHR findet sich in Anhang A.

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 Prüfung der Studienprotokolle und SAPs (jeweils Version 2.0 und Version 3.0) bezieht sich ausschließlich auf die in den Beschlüssen genannten noch vorzunehmenden Anpassungen.

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

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

Auflage des G-BA

Es ist nicht sachgerecht, eine alleinige Dokumentation des Einschlusses der Patienten im DHR unter der Annahme vorzunehmen, dass einige der Ein- und Ausschlusskriterien auch zukünftig nicht im DHR dokumentiert werden können.

Alle Ein- und Ausschlusskriterien und Patientencharakteristika sind verpflichtend im DHR zu erfassen.

Seitens des pU ist zudem die Ergänzung der Patientencharakteristika zur Beschreibung der Population in den Studienunterlagen vorzunehmen und deren verpflichtende Erhebung im DHR sicherzustellen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU gibt an, dass derzeit nicht alle erforderlichen Daten im DHR dokumentiert werden können. Der pU hatte beim DHR eine Liste mit notwendigen Anpassungen am DHR-Datensatz eingereicht. Die Implementierung von Datenfeldern zur vollständigen Abbildung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurde vom DHR-Lenkungsausschuss jedoch abgelehnt und es soll weiterhin lediglich der Einschluss der Patienten in die AbD dokumentiert werden. Der pU gibt an, dass die Erfüllung der gesamten Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen der Source Data Verification überprüft werden sollen.

Zudem wurden in den Studienunterlagen 2 Ausschlusskriterien nach Angabe des pU zusammengelegt. Das Ausschlusskriterium „Active infection, both acute as well as uncontrolled chronic“ (Kontraindikation von Etranacogen Dezaparovec) wurde gestrichen. Das Ausschlusskriterium „Limited life expectancy (< 5 years) or severe concomitant medical

conditions which, in the opinion of the documenting physician, would influence the decision for or against gene therapy“ wurde angepasst. Eine Lebenserwartung von < 5 Jahren ist demnach kein Ausschlussgrund mehr und zudem sind Begleiterkrankungen, die die Entscheidung für oder gegen eine Gentherapie beeinflussen können, nicht mehr auf schwere Begleiterkrankungen beschränkt und können nun jeglichen Schweregrads sein. Der pU begründet die Anpassung damit, dass die Kriterien in der Routineversorgung (v. a. im Kontrollarm) vor dem Hintergrund des nicht interventionellen Charakters der AbD nicht belastbar abbildbar seien. Das zusammengelegte Ausschlusskriterium sowie das Ausschlusskriterium einer bekannten Intoleranz / Hypersensitivität gegenüber einem Faktor-IV-Präparat und / oder Etranacogen Dezaparovec können gemäß pU nicht im DHR abgebildet werden.

Im Studienprotokoll wurden Patientencharakteristika zur Beschreibung der Population ergänzt. Diese entsprechen überwiegend den Ein- und Ausschlusskriterien.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Streichung des Ausschlusskriteriums 4 ist nicht sachgerecht. Dabei handelt es sich um eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Etranacogen Dezaparovec, die auch so abgebildet werden sollte. Diese Information ist auch für den Kontrollarm der AbD relevant, weil nur über klare, einheitlich angewendete Ein- und Ausschlusskriterien die Positivität gewährleistet werden kann.

Für die AbD ist zudem problematisch, dass weiterhin nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien im DHR dokumentiert werden können. Die Anforderung des G-BA ist somit weiterhin nicht erfüllt. Für die AbD ist sicherzustellen, dass alle Ein- und Ausschlusskriterien verpflichtend erfasst werden. Wenn diese Daten nicht im DHR erfasst werden können, muss der pU sicherstellen, dass sie auf andere Weise (z. B. in einer anderen Datenplattform) erfasst werden und für die Auswertung mit den Daten aus dem DHR zusammengeführt werden. Zudem ist sicherzustellen, dass Patienten mit einer Kontraindikation für die Behandlung mit Etranacogen Dezaparovec (z. B. unkontrollierte chronische Infektionen) oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in die AbD eingeschlossen werden.

Die Ergänzung der Patientencharakteristika ist mit Ausnahme der Nichterfassung der Ausschlusskriterien 4 und 5 sachgerecht. Für die AbD ist sicherzustellen, dass alle Patientencharakteristika verpflichtend erfasst werden und dass die Daten bei Erfassung außerhalb des DHR (z. B. in einer anderen Datenplattform) für die Auswertung mit den Daten aus dem DHR zusammengeführt werden.

2.1.2 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte und Gelenkfunktion

Auflage des G-BA

Die geplante Operationalisierung eines Responders als Patienten, die mindestens 2-mal eine Veränderung im Score um $\geq 15\%$ im Vergleich zur Baseline aufweisen, ist nicht sinnvoll interpretierbar. Sofern Responderanalysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollen, sind aussagekräftige Responderanalysen, z. B. zu Beobachtungsende, festzulegen.

Im Studienprotokoll sind geeignete Toleranzfenster für die Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte (PROs) und der Gelenkfunktion, welche nicht aneinandergrenzen, festzulegen. Es sind darüber hinaus geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll zur Vermeidung fehlender Werte zu beschreiben.

Sollten einheitliche Erhebungszeitpunkte innerhalb des DHR nicht möglich sein, ist für die Erhebung der PROs, sowie der Gelenkfunktion eine Erhebung durch ein externes Zentrum zu prüfen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Operationalisierungen für die Responderanalysen wurden in den Studienunterlagen teilweise angepasst. Gemäß Abschnitt 7.3 des Studienprotokolls sind Responderanalysen zum Beobachtungsende geplant. An anderen Stellen des Studienprotokolls wird jedoch noch die ursprüngliche Operationalisierung eines Responders als Patient, der mindestens 2-mal eine Veränderung im Score um $\geq 15\%$ im Vergleich zur Baseline aufweist, aufgeführt (z. B. Tabelle 12 im Studienprotokoll).

Für die Erhebungszeitpunkte der PROs und der Gelenkfunktion wurden in den Studienunterlagen Toleranzfenster von $\pm 2,5$ Monaten ergänzt.

In den Studienunterlagen wurden anlassbezogene Monitoring Visiten unter anderem zur Vermeidung fehlender Werte ergänzt. Diese Visiten werden durch das Erfüllen von verschiedenen Kriterien ausgelöst, wie beispielsweise bei einer niedrigen oder hohen Rekrutierungsrate, Probleme mit PROs oder ausstehende Beanstandungen aus früheren Visiten.

Darüber hinaus ist für PROs angegeben, dass diese zukünftig im DHR dokumentiert werden. Gemäß pU wird aktuell diskutiert, wie extern erhobene Daten (z. B. durch Apps) in das Register überführt werden können.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die angepasste Operationalisierung der Responderanalysen ist sachgerecht. Die Anpassungen müssen jedoch konsequent in den Studienunterlagen umgesetzt werden. Passagen, die noch die ursprüngliche Responderdefinition enthalten, müssen entsprechend überarbeitet werden.

Wie vom G-BA gefordert grenzen die angegebenen Toleranzfenster nicht aneinander. Dennoch sind sie insbesondere bei den patientenberichteten Endpunkten mit 5 Monaten sehr breit. Sollte sich der zeitliche Rücklauf zwischen den Studienarmen systematisch unterscheiden, kann dies zu Verzerrung führen. Es ist davon auszugehen, dass Rückmeldungen zu den PROs und der Gelenkfunktion in der Regel eher nach dem geplanten Erhebungszeitpunkt eingehen als vorher. Aus diesem Grund kann es sinnvoll sein asymmetrische Toleranzfenster zu wählen mit einem kürzeren Zeitfenster vor dem geplanten Erhebungszeitpunkt (z. B. 2 Wochen) und einem längeren Zeitfenster danach (z. B. 4 bis 6 Wochen).

Anlassbezogene Monitoring Visiten erscheinen in Kombination mit den bereits in der vorherigen Version der Studienunterlagen aufgeführten Maßnahmen (siehe dazu A23-99 [7]) als geeignete Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Werte.

2.1.3 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs)

Auflage des G-BA

Für die Auswertung der spezifischen UEs ist eine sachgerechte Definition im DHR sicherzustellen.

Sofern die Auswertung zu den spezifischen UEs auf Basis der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Codierungen erfolgen soll, ist sicherzustellen, dass die MedDRA-Codierungen im DHR verpflichtend dokumentiert werden. Zudem sind in diesem Fall für jedes spezifische UE entsprechende MedDRA-Codierungen in den Studienunterlagen zu ergänzen, die für das jeweilige spezifische UE relevant sind.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Codierung mittels MedDRA wurde aus den Studienunterlagen gestrichen. Gemäß Version 2.0 des Studienprotokoll war geplant, dass im DHR zur weiteren Spezifizierung spezifischer UEs mögliche relevante Ereignisse aus einer Liste ausgewählt werden können. Es war geplant, Definitionen als Hilfestellung hinzuzufügen. In Version 3.0 des Studienprotokolls wurde dies aufgrund der Beschlüsse des DHR-Lenkungsausschusses gestrichen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Definitionen für die Auswertung der spezifischen UEs fehlen weiterhin. Somit ist die Auflage des G-BA weiterhin nicht erfüllt. Es liegt in der Verantwortung des pU, eine sachgerechte

Definition der spezifischen UEs sicherzustellen. Wenn die Hinterlegung der Definitionen im DHR nicht möglich ist, muss der pU gewährleisten, dass die Definitionen für die an der Datenerfassung und -überprüfung beteiligten Personen zur Verfügung stehen und einheitlich angewendet werden.

2.1.4 Datenquelle: Allgemein

Auflage des G-BA

Bei Nutzung des DHR als Datenquelle sind alle notwendigen Anpassungen für die Erhebung der erforderlichen Daten vor Beginn der AbD sicherzustellen. Dies ist in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

Die Auswahl der Datenquelle(n) ist vor Beginn der AbD festzulegen.

Die widersprüchlichen Angaben in den Studienunterlagen bezüglich der Incentivierung allein der teilnehmenden Zentren oder zusätzlich der eingeschlossenen Patienten sind zu vereinheitlichen.

Bezüglich der teilnehmenden Behandlungszentren ist die Einschränkung zu streichen, dass nur Zentren an der AbD teilnehmen, in denen mindestens 10 Patienten mit Hämophilie B behandelt werden.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU gibt an, dass nicht alle erforderlichen Daten im DHR verpflichtend dokumentiert werden können. Zudem ist in den Studienunterlagen bei dem Endpunkt Gelenkstatus angegeben, dass unklar ist, wann die zusätzlichen Datenfelder zur Dokumentation verfügbar sind.

In den Studienunterlagen ist das DHR als Datenquelle für die AbD festgehalten.

Bezüglich der Incentivierung wurde an mehreren Stellen in den Studienunterlagen ergänzt, dass sich diese an die teilnehmenden Zentren richten. Unverändert ist die Angabe, dass die teilnehmenden Zentren und die eingeschlossenen Patienten incentiviert werden sollen, um das Ausfüllen der Instrumente zu den PROs zu fördern.

Die Einschränkung, dass die Teilnahme an der AbD auf Zentren beschränkt ist, in denen mindestens 10 Patienten mit Hämophilie B behandelt werden, wurde aus den Studienunterlagen gestrichen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Es ist nicht sachgerecht, dass nicht alle erforderlichen Daten verpflichtend dokumentiert werden können. Wenn diese Daten nicht im DHR erfasst werden können, muss der pU

sicherstellen, dass sie auf andere Weise (z. B. in einer anderen Datenplattform) erfasst werden und für die Auswertung mit den Daten aus dem DHR zusammengeführt werden. Der pU muss sicherstellen, dass alle notwendigen Anpassungen für die Erhebung der erforderlichen Daten vor Beginn der AbD erfolgen.

Unverändert ist die Angabe zur Incentivierung der teilnehmenden Zentren und eingeschlossenen Patienten bei den PRO-Instrumenten. Dies ist vor dem Hintergrund des zwangsweise offenen Designs der Studie nicht sachgerecht und in den Studienunterlagen zu streichen.

Die Streichung der Einschränkung auf Zentren, in denen mindestens 10 Patienten mit Hämophilie B behandelt werden, ist sachgerecht.

2.1.5 Datenquelle: Vollständigkeit der Daten

Auflage des G-BA

Im Rahmen der gewählten Datenquelle ist sicherzustellen, dass die relevanten Daten für die AbD bei der Eingabe der Daten in die Datenquelle nicht nur optionale, sondern verpflichtende Datenfelder darstellen. Im Studienprotokoll ist entsprechend festzulegen, dass alle relevanten Datenfelder für die Durchführung der AbD obligat zu erheben sind.

Aus den Studienunterlagen ist zu streichen, dass die Vollständigkeit der bisher nicht in Gänze verpflichtenden Dokumentation der relevanten Daten für die anwendungsgebegleitende Datenerhebung nur durch finanzielle Anreize erhöht werden soll.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU gibt an, dass aufgrund der Beschlüsse des DHR-Lenkungsausschusses nicht alle erforderlichen Daten verpflichtend im DHR dokumentiert werden können.

Unverändert ist die Angabe zur finanziellen Incentivierung zur Erhöhung der Dokumentation relevanter Daten für die AbD, die nicht verpflichtend im DHR erhoben werden. Es wurde jedoch konkretisiert, dass sich die Incentivierung an die teilnehmenden Zentren richtet.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Zur Erreichung der erforderlichen Datenqualität ist eine verpflichtende Dokumentation aller für die AbD erforderlichen Daten notwendig. Die Vollständigkeit der Dokumentation von im DHR nicht verpflichtend zu erhebender Daten allein durch finanzielle Anreize zu erhöhen, ist nicht ausreichend und daher als alleinige Maßnahme zu streichen. Vielmehr ist sicherzustellen, dass mit Beginn der AbD alle hierfür relevanten Daten verpflichtend erhoben werden. Es liegt in der Verantwortung des pU, diese Daten in der für die Nutzenbewertung erforderlichen Qualität zu erheben, bspw. in einer für diese Daten studienindividuellen Datenerhebung und -dokumentation außerhalb des DHR.

2.1.6 Datenquelle: Source Data Verification

Auflage des G-BA

Die Source Data Verification für die sekundären Endpunkte ist im Studienprotokoll zu spezifizieren, sodass je Erhebungszentrum mindestens 10 % zufällig ausgewählte Patienten (mindestens jedoch eine Person) umfasst sind. Der Study Monitoring Plan ist an das Studienprotokoll anzuhängen oder separat für die erneute Überprüfung der Studienunterlagen einzureichen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der Abschnitt im Studienprotokoll zur Source Data Verification wurde überarbeitet. Dabei wurde unter anderem ergänzt, dass für die sekundären Endpunkte je Erhebungszentrum mindestens 10 % zufällig ausgewählte Patienten (mindestens jedoch eine Person) von der Source Data Verification umfasst sind.

Der pU hat keinen Study Monitoring Plan an das Studienprotokoll angehängt. In den Studienunterlagen wurden jedoch Abschnitte zum Monitoring (generelle Verfahren und anlassbezogene Monitoring Visiten) ergänzt.

Der pU plant eine Visite vor Ort vor der Aktivierung des teilnehmenden Zentrums, sowie regelmäßige Remote-Visiten (ca. 5 pro Zentrum) und eine Abschlussvisite pro Zentrum. Darüber hinaus sind gemäß Studienunterlagen für 4 Zentren (15 % der aktiven Zentren) anlassbezogene Monitoring Visiten geplant. Diese Visiten werden durch das Erfüllen von verschiedenen Kriterien ausgelöst, wie beispielsweise bei einer niedrigen oder hohen Rekrutierungsrate.

Zudem werden die teilnehmenden Zentren per Telefonanruf oder E-Mail an die rechtzeitige Datenerfassung vor jedem Datenschnitt erinnert. Eine Kombination von automatisierten Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfungen sowie ein umfassendes medizinisches Review sollen die Richtigkeit der Daten sicherstellen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind weitgehend sachgerecht. Die Erinnerung an die rechtzeitige Datenerfassung vor jedem Datenschnitt (zu Datenschnitten siehe Abschnitt 2.1.10) ist jedoch nicht ausreichend. Die Dokumentation der erhobenen Daten sollte möglichst für alle Patienten einheitlich direkt im Anschluss an die jeweilige Erhebung erfolgen, um Meldeverzögerungen zu vermeiden.

Die Festlegung von anlassbezogenen Monitoring Visiten bei 4 Zentren ist nicht nachvollziehbar. Da diese Visiten durch das Erfüllen von verschiedenen Kriterien ausgelöst werden, ist nicht planbar, bei wie vielen Zentren ein auslösendes Kriterium erfüllt wird.

Überdies ist nicht nachvollziehbar, dass 4 Zentren 15 % der aktiven Zentren entsprechen. Demnach nehmen 26 bis 27 Zentren an der AbD teil ohne weitere Angaben hierzu. Dies sollte in den Studienunterlagen klargestellt bzw. angepasst werden.

2.1.7 Datenquelle / Studiendesign: Confounder

Auflage des G-BA

Anhand der vom pU auf Basis einer systematischen Literatursuche erstellten Liste ist die Identifikation aller potenziellen Confounder nicht sichergestellt. Die bisherige Liste an potenziellen Confoundern ist daher mit den Baselinecharakteristika der nicht vergleichenden Primärstudien (Vorher-Nachher-Vergleiche) für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec sowie den bisher der frühen Nutzenbewertung unterzogenen Faktor-IX-Präparaten (anhand der Angaben in den jeweiligen Dossiers) abzugleichen und ggf. anzupassen.

Für die Einstufung eines Confounders als „nicht wichtig“, d.h. für den Ausschluss eines potenziellen Confounders ist auf Basis der Literatur sowie den Einschätzungen der klinischen Experten eine hinreichende Begründung vorzunehmen. Bestehen Zweifel, ob ein Confounder im Hinblick auf die vorliegende Studie der AbD relevant ist, ist auch dieser in die Auswertung miteinzubeziehen.

Zudem sind die bestehenden Unterschiede zwischen den vom DHR und den vom pU identifizierten Confoundern, sowie der Ausschluss der als nicht wichtig eingeschätzten Confounder jeweils zu begründen und das Vorgehen bezüglich des potenziellen Confounders Blutungsrate zu vereinheitlichen.

Darüber hinaus ist in den Studienunterlagen zu hinterlegen, dass die seitens des pU benannten Interaktionen der Confounder in der Modellierung des Propensity Scores berücksichtigt werden.

Es muss sichergestellt sein, dass alle a priori identifizierten relevanten Confounder in der gewählten Datenquelle sachgerecht ab dem Beginn der AbD erhoben werden.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU legt ein Addendum (Annex A3 zum Studienprotokoll [11]) zum Bericht über eine systematische Literatursuche zur Identifikation von Confoundern vor.

Darin wird die jeweilige Einstufung eines Confounders als „nicht wichtig“ aus dem ursprünglichen Bericht zur Confounderidentifikation [6] begründet. Zudem werden die seitens des DHR genannten Confounder sowie die in den Dossiers aufgeführten Baselinecharakteristika der nicht vergleichenden Primärstudien für Etranacogen Dezaparovec sowie für die bisher der frühen Nutzenbewertung unterzogenen Faktor-IX-Präparaten diskutiert. Zusammenfassend gibt der pU an, dass Inkonsistenzen zwischen den in

Annex A1 identifizierten Confoundern, den vom DHR genannten potenziellen Confoundern und den in den Dossiers für Etranacogen Dezaparovec und Faktor-IX-Präparaten aufgeführten Baselinecharakteristika bestehen. Diese Inkonsistenzen lassen sich gemäß Angabe des pU durch die unterschiedlichen Fragestellungen der AbD, dem DHR und den Zulassungsstudien erklären. Gemäß pU umfasst die im Annex A1 aufgeführte Liste an identifizierten Confoundern bereits alle relevanten Confounder für die AbD.

Der pU beschreibt 4 Interaktionen zwischen den Confoundern. Diese sollen im Modell zur Berechnung der Propensity Scores verwendet werden, wenn in einem logistischen Modell mit dem Therapiearm als abhängige Variable sowie 2 beliebigen Confoundern und dem Interaktionsterm als unabhängige Variablen letzterer statistisch signifikant zu $\alpha = 5\%$ ist.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Grundsätzlich hat der pU den vom G-BA geforderten Abgleich und Ergänzungen vorgenommen.

Der pU listet zu jedem Faktor-IX-Präparat der frühen Nutzenbewertung ein Dossier auf. Zusätzlich werden die dort eingeschlossenen Studien als potenziell relevant bzw. als nicht relevant für die Fragestellung der vorliegenden AbD eingeteilt. Es ist sachgerecht, dass der pU nicht alle Dossiers zu Faktor-IX-Präparaten nennt, da nur die aktuellen bzw. die Dossiers mit der interessierenden Patientenpopulation aufgeführt werden.

Durch das Vorgehen des pU ist davon auszugehen, dass eine ausreichend vollständige Liste an potenziell relevanten Confoundern identifiziert wurde.

Bei der Einstufung von Confoundern als „nicht wichtig“ werden weiterhin teilweise Ausschlussgründe genannt, die in den Tragenden Gründen zum Beschluss [9] als nicht ausreichend aufgeführt sind. So sind beispielsweise bei der Knochendichte und dem Vitamin-D-Spiegel unzureichende Evidenz als Gründe für die Einstufung als nicht relevant aufgeführt. Das ist nicht sachgerecht. Zudem ist bei den Komorbiditäten wie beispielsweise Krebs und Hypertonie angegeben, dass diese aufgrund der starken Korrelation zwischen Alter und Komorbiditäten bereits über den Confounder Alter berücksichtigt werden. Die Argumentation des pU, dass diese Erkrankungen mit höherem Alter zunehmen, ist nachvollziehbar. Ob die Zusammenfassung der einzelnen Komorbiditäten über das Alter sachgerecht ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher bestätigt werden.

Darüber hinaus plant der pU den Confounder Alter dichotomisiert (≤ 50 Jahre, > 50 Jahre) in das PS-Modell einzubinden. Für den Grenzwert wird keine Begründung angegeben. Des Weiteren kann es durch die Dichotomisierung zu Konvergenzproblemen und Informationsverlust bei der Berechnung der Propensity Scores kommen. Daher ist die

Einbindung von Alter als stetige Variable sinnvoller. Entsprechend sollte es auch im Rahmen der Darstellung der Patientencharakteristika stetig berichtet werden.

Wie in den Tragenden Gründen zum Beschluss beschrieben, sollte bei bestehenden Zweifeln, ob ein Confounder im Hinblick auf die vorliegende Studie der AbD relevant ist, auch dieser in die Auswertung einbezogen werden.

Die potenziellen Confounder Knochendichte, Vitamin-D-Spiegel, Biomarker sowie einige genetische Faktoren, deren Ausschluss über fehlende Evidenz begründet wurde, werden im DHR nicht erhoben. Der Einfluss der Knochendichte und des Vitamin-D-Spiegels können jedoch prinzipiell über die Komorbidität Osteoporose im DHR erfasst werden. Für die potenziell relevanten Confounder, die über die Begründung der fehlenden Evidenz ausgeschlossen wurde, kann nicht eingeschätzt werden, inwiefern sie für die AbD relevant sind. Komorbiditäten können als weitere Erkrankungen oder medizinisch relevante Ereignisse für den letzten Meldezeitraum im DHR ebenfalls erfasst werden.

Aus der Liste der potenziell relevanten Confounder sollte anhand von inhaltlichen und strukturellen Begründungen ein abschließendes Set an relevanten Confoundern ausgewählt werden. Unter Berücksichtigung der von Brookhart 2006 [17] und Bergstra 2019 [18] beschriebenen Verfahren ist das Vorgehen im Studienprotokoll und im SAP anzupassen.

Es liegt in der Verantwortung des pU sicherzustellen, dass alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Confounder vorab identifiziert werden und spätestens mit Start der AbD verpflichtend erhoben werden. Für die Interpretation der Daten einer nicht randomisierten Studie ist zu beachten, dass 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 kann. 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). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen und die Berücksichtigung relevanter Confounder [19]. Die Prüfung ist Gegenstand der erneuten Nutzenbewertung.

Die geplante Berücksichtigung der Interaktionen mittels Interaktionstermen ist sachgerecht. Diese Anforderung des G-BA wurde umgesetzt.

Zur verpflichtenden Erhebung aller relevanten Daten ab dem Beginn der AbD siehe Abschnitt 2.1.5.

2.1.8 Studiendesign: Fallzahlplanung

Auflage des G-BA

In den Studienunterlagen ist eine (vorläufige) Fallzahl zu benennen und in die Machbarkeitsprüfung einzubeziehen. Eine begründete Anpassung der (vorläufigen) Fallzahl kann im Rahmen der Interimsanalyse erfolgen. Die im Zusammenhang mit den orientierenden Fallzahlschätzungen für verschiedene Blutungsendpunkte zitierten Angaben zur annualisierten Blutungsrate (ABR) im SAP und Studienprotokoll stimmen nicht mit der zitierten Quelle überein und sind entsprechend anzupassen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat in den entsprechenden Abschnitten im Studienprotokoll und im SAP ein Fallzahlscenario für den primären Endpunkt ABR (jährliche Rate an behandelten Blutungen) ausgewählt. Der pU geht davon aus, dass die ABR im Interventionsarm 0,56 und im Kontrollarm 3,45 beträgt. Des Weiteren geht der pU von einer Gruppenteilung von 1:5 (Intervention:Kontrolle) aus. Der pU führt 2 Fallzahlschätzungen durch. Mit den Kriterien einer verschobenen Nullhypothese berechnet der pU einen notwendigen Stichprobenumfang von 103 Patienten (Interventionsarm $n = 17$, Kontrollarm $n = 86$). Bezüglich der gewählten Annahmen gibt der pU an, die aktuellen Ergebnisse der Studie HOPE-B dafür heranzuziehen. Eine Quelle zitiert er dabei nicht. Die 2. Fallzahlschätzung beruht nicht auf einer verschobenen Nullhypothese, stattdessen wird das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,01$ gesetzt. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass der Punktschätzer kleiner als die verschobene Nullhypothese ist. Die resultierenden Fallzahlen sind deutlich geringer als bei den Fallzahlschätzungen, die auf der verschobenen Nullhypothese beruhen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU benannte Fallzahl unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ist nachvollziehbar und korrekt. Im zugehörigen Text des SAP sollte der pU den entsprechenden Endpunkt (behandlungsbedingte Blutungen), entsprechend der Angabe in Tabelle 3 des SAP, ergänzen.

Im Gegensatz zur 1. Version des SAP beschreibt der pU, dass alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, für die AbD infrage kommen, aber nicht mehr, dass diese auch alle in die AbD eingeschlossen werden sollen. Da laut pU ein Einschlusskriterium die unterzeichnete Einverständniserklärung ist, bleibt unklar, welchen Zweck diese Änderung hat. Es wird davon ausgegangen, dass weiterhin alle Patienten die die Einschlusskriterien der AbD erfüllen auch in die AbD eingeschlossen werden.

Weiterhin ist in der vorliegenden Situation anzumerken, dass entsprechend der Fallzahlkalkulation sehr wenige Patienten ($n = 103$) zum Nachweis eines Vorteils von Etranacogen Dezaparovec im Vergleich zu Faktor-IX-Präparaten notwendig sind.

Insbesondere das hierbei angenommene Verteilungsverhältnis von 1:5 führt dazu, dass im Interventionsarm lediglich 17 Patienten eingeschlossen werden müssten. Die berechnete Fallzahl sollte jedoch als untere Grenze verstanden werden und es sollten so viele Patienten wie möglich in die AbD eingeschlossen werden.

Die 2. Fallzahlschätzung des pU ist im Rahmen der AbD nicht geeignet, da dabei potenzielle Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns nicht ausreichend berücksichtigt werden.

2.1.9 Studiendesign: Abbruchkriterien

Auflage des G-BA

Im Studienprotokoll und SAP sind Abbruchkriterien aufgrund von Vergeblichkeit zu ergänzen. Änderungen an der AbD müssen in Abstimmung mit dem G-BA erfolgen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass der aus einer nicht verschobenen Nullhypothese abgeleitete Ansatz zur Fallzahlplanung zur Prüfung auf Vergeblichkeit verwendet wird. Da die aktualisierten Fallzahlberechnungen zum Zeitpunkt der 1. Zwischenanalyse aufgrund der bis dahin noch geringen Patientenzahlen noch mit großer Unsicherheit behaftet sind, gibt der pU an die Durchführbarkeit der AbD nicht abschließend bewerten zu können. Daher werde zu diesem Zeitpunkt kein Abbruch wegen Vergeblichkeit erfolgen. Stattdessen werde die Durchführbarkeit der AbD auf Grundlage der tatsächlichen Anzahl an Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, diskutiert. Darüber hinaus gibt der pU an, Vergeblichkeitskriterien in den Studienunterlagen ergänzt zu haben.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Zwar benennt der pU die Fallzahlschätzung basierend auf einer nicht verschobenen Nullhypothese als Kriterium zur Prüfung auf Vergeblichkeit, jedoch bleibt hierbei unklar, welches konkrete Vorgehen hierbei vorgesehen ist. Daran anschließend finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben zu spezifischen Abbruchkriterien. Dies sollte ergänzt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Prüfung auf Vergeblichkeit in der Gesamtschau aller Daten erfolgt. Die Angabe, dass der pU die Entscheidung zu einem notwendigen Studienabbruch in Abstimmung mit dem G-BA treffen will, ist sachgerecht (siehe dazu auch A23-99 [7]).

2.1.10 Studiendesign: Zwischenanalysen

Auflage des G-BA

Eine finale Fallzahlschätzung, sowie eine Vergeblichkeitsprüfung sind entsprechend der Angaben im Beschluss vom 12.05.2023 zum Zeitpunkt der 1. Zwischenanalyse durchzuführen. Dazu sollten jeweils Daten bis zu 4 Monate vor der jeweiligen Zwischenanalyse umfasst sein.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde eine Vergeblichkeitsprüfung zum Zeitpunkt der 1. Zwischenanalyse ergänzt. Für die 1. Zwischenanalyse wird die Einreichung auf 03/2026 datiert mit Datenschnitt in 11/2025. Dabei gehen Daten bis zum 31.12.2024 ein.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Ergänzung einer Vergeblichkeitsprüfung zur 1. Zwischenanalyse ist sachgerecht. Sofern die Vergeblichkeitsprüfung bei der 1. Zwischenanalyse nicht möglich ist, ist dies zu begründen und die entsprechende Prüfung mit der 2. Zwischenanalyse vorzulegen.

Generell weicht der Zeitplan des pU von der Forderung des G-BA ab, da sich der pU weiterhin an den Fristen des DHR orientiert. Das DHR stellt die Daten eines Jahres jeweils in der Mitte des Folgejahres zur Verfügung. Dies führt dazu, dass die eingehenden Daten nicht die vom G-BA geforderten Zeiträume abdecken und es einen großen Zeitverzug gibt (siehe dazu auch A23-99 [7]). Es liegt in der Verantwortung des pU, Daten vorzulegen, die den vom G-BA geforderten Zeitraum abdecken. Dazu sollten wie in der Auflage des G-BA beschrieben jeweils Daten bis zu 4 Monate vor der jeweiligen Zwischenanalyse umfasst sein.

2.1.11 Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

Auflage des G-BA

Vom pU sind Sensitivitätsanalysen anhand von Verfahren festzulegen, die angewendet werden können, wenn nicht in beiden Behandlungsgruppen zum Beobachtungsstart mit einer neuen Therapie begonnen wird (z. B. Prevalent New User Design).

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU beschreibt ein Prevalent New User Design – Verfahren nach Webster-Clark [20] als Sensitivitätsanalyse für primär und auch sekundär erhobene Endpunkte. Dabei nimmt der pU eine Unterteilung der Kontrollgruppe in Patienten mit „Faktor-IX-Präparat (Prophylaxe)“ und „Faktor-IX-Präparat (Prophylaxe + Bedarfsbehandlung)“ vor. Die Anwendung der Sensitivitätsanalyse steht unter dem Vorbehalt, dass alle dafür relevanten zeitabhängigen Confounder bei jedem Behandlungswechsel vorliegen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das Prevalent New User Design als Sensitivitätsanalyse sowohl für den primären als auch für die sekundären Endpunkte ist prinzipiell sachgerecht. Jedoch ist nicht verständlich, warum der pU die Kontrollgruppe in Patienten mit „Faktor-IX-Präparat (Prophylaxe)“ und „Faktor-IX-Präparat (Prophylaxe + Bedarfsbehandlung)“ aufteilt. Für die vom G-BA angeforderte Sensitivitätsanalyse ist die Aufteilung der Kontrollgruppe nicht erforderlich. Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der gesamten Kontrollgruppe ist vom pU zu ergänzen.

Bei Punkt e in Abschnitt 11.2.2 des SAP ist „primärer Endpunkt“ durch sekundäre Endpunkte zu ersetzen.

2.1.12 Auswertung der Daten: Confounder-Adjustierung

Auflage des G-BA

In den Studienunterlagen ist zu hinterlegen, dass eine Confounderadjustierung auch im Falle einer ersten nicht adjustierten (positiven) Prüfung der Balanciertheit der Behandlungsarme durchgeführt wird, um verbleibende Imbalancen auszugleichen. Das gewählte Trimming-Verfahren für die Confounder-Adjustierung ist im Hinblick auf die Eignung für die Studie der AbD zu begründen, z. B. anhand geeigneter Literatur. Es ist festzulegen, wann bei den vorgesehenen Untersuchungen zur Überlappung von einer ausreichenden Überlappung ausgegangen wird. Die Angaben bezüglich des Vorgehens bei der Wahl der Propensity-Score-Verfahren, über die Betrachtung der Balanciertheit, sind in den grafischen Darstellungen und im Text der Studienunterlagen nicht deckungsgleich und daher zu vereinheitlichen. Für die Hauptanalyse zur Confounderadjustierung ist eine geeignete Analysemethode, welche sich auf den Average Treatment Effect (ATE) bezieht (z. B. inverse probability of treatment weighting [IPTW]) zu hinterlegen. Nach erfolgreicher Anwendung eines Propensity-Score-Verfahrens ist eine detaillierte Beschreibung der Patientenpopulation, welche sich aus der Anwendung des jeweiligen Propensity-Score-Verfahrens ergibt, einschließlich eines Abgleichs dieser Patientenpopulation mit der ursprünglichen Zielpopulation der AbD erforderlich. In diesem Zusammenhang sind die Baselinecharakteristika für alle in die AbD eingeschlossenen Patienten gegenüberzustellen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat den entsprechenden Abschnitt in den Studienunterlagen überarbeitet. Der pU plant, eine Confounderadjustierung mittels Propensity Scores vorzunehmen, auch wenn alle Confounder, gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz, balanciert sind. Der pU hat das Propensity-Score-Trimming-Verfahren angepasst. Bei dem gewählten Verfahren werden die Patienten in dem untersten 5 %-Perzentil (Intervention) bzw. obersten 5 %-Perzentil (Kontrolle) getrimmt und danach der Propensity Score für die übriggebliebenen Patienten neu berechnet. Der pU begründet dieses Verfahren anhand von Simulationsstudien aus der Literatur. Sowohl die in die Analyse eingeschlossenen als auch von der Analyse ausgeschlossenen Patienten werden bezüglich ihrer Confounder deskriptiv (absolute und relative Häufigkeiten) beschrieben.

Danach sollen die Confounder in der getrimmten und nicht getrimmten Population gegenübergestellt werden.

Der pU hat das Flussdiagramm für die Confounderadjustierung und der Propensity-Score-Gewichte korrigiert. Die Analysemethode beruht auf dem ATE, je nach Datenlage mittels Fine Stratification – Gewichtung oder mittels IPTW.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vorgenommenen Änderungen sind zum Großteil sachgerecht und ausreichend, lediglich die Beschreibung der jeweiligen Patientenpopulation (gesamt, in die Analyse eingeschlossen, aus der Analyse ausgeschlossen) sollte auf den Baselinecharakteristika beruhen und nicht nur auf den Confoundern.

Zusätzlich zu den vom G-BA benannten Auflagen sind bei der Confounderadjustierung weitere Aspekte zu beachten. Wie in Abschnitt 2.1.7 angemerkt sollten sowohl Variablen deren Relevanz gesichert ist, als auch Variablen deren Relevanz unklar ist, bei der Modellierung des PS berücksichtigt werden. Sollte sich in der Auswertung herausstellen, dass dieses Vorgehen, insbesondere wegen fehlender Konvergenz des Modells, nicht möglich ist, kann eine statistische Variablenselektion (z. B. Vander Weele 2019 [21]) in Betracht gezogen werden. Hierbei ist zu beachten, dass Variablen, deren Relevanz aus inhaltlichen Gründen gesichert ist, nicht entfernt werden. Um eine ergebnisgesteuerte Analyse zu vermeiden, muss das Vorgehen zur Variablenselektion in der Studienplanung nachvollziehbar und in der notwendigen Detailtiefe präspezifiziert werden.

2.1.13 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Auflage des G-BA

Vom pU ist zu ergänzen, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren. Für alle erhobenen Endpunkte sind sinnvolle Ersetzungsstrategien für fehlende Werte darzulegen und die entsprechende Methodik zu präspezifizieren. Der Umgang mit fehlenden Werten ist in den Studienunterlagen darzulegen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Fehlende Tage werden als der 15. des Monats ersetzt, sofern es sich nicht um den Monat des Studienstarts handelt. Handelt es sich um den Monat des Studienstarts, wird der kleinere Wert (15 oder Tag des Studienstarts - 1 für den Fall, dass das jeweilige Datum vor dem Studienstart liegt) bzw. der größere Wert (15 oder Tag des Studienstarts + 1 für den Fall, dass das jeweilige Datum nach dem Studienstart liegt) als Tag für das jeweilige Datum ersetzt. Wenn das Jahr des Datums nicht das Jahr des Beginns der Studienbehandlung ist, wird der fehlende Tag als 1. und der fehlende Monat als 7. ersetzt. Wenn das Jahr des betroffenen Datums das Jahr des Studienstarts ist, wird der fehlende Tag und Monat als der kleinere Wert (01. Juli oder Tag - Monat des Studienstarts - 1) ersetzt. Handelt es sich um fehlende Tages- und Monatsangaben nach dem Studienstart, wird der größere Werte (01. Juli oder Tag - Monat des Studienstarts + 1) festgelegt.

Liegt der Anteil fehlender Werte bei den Confoundern $> 5\%$, gibt der pU an, dass er multiple Imputation und Propensity-Score-Verfahren kombinieren will. Hierfür plant er die Verwendung des „within-approach“ mit Einbezug des interessierenden Endpunkts nach Leyrat 2019 [22]. Zur Umsetzung soll das R-Paket MICE verwendet werden, wobei für Confounder die predictive mean matching(pmm)-Methode verwendet werden soll. Anschließend wird Rubin's Rule im Rahmen der gepoolten Schätzung der Behandlungseffekte angewandt.

Für den Fall, dass der Anteil an fehlenden Werten bei Confoundern größer als 25 % beziehungsweise der Gruppenunterschied an fehlenden Werten bei Confoundern ≥ 15 Prozentpunkte beträgt, entfallen eine Imputation von fehlenden Werten und Adjustierung für Confounder. In diesem Fall werden ausschließlich naive Vergleiche durchgeführt. Dieses Vorgehen begründet der pU damit, dass die Annahme fehlender Werte als Missing at Random (MAR) sehr unwahrscheinlich ist.

Bezüglich der Ersetzung fehlender Werte der Endpunkte macht der pU eine Fallunterscheidung. Handelt es sich um Endpunkte, die über die Zeit bis zu einem Ereignis operationalisiert wurden, ersetzt er fehlende Datumsangaben analog zum oben beschriebenen Vorgehen. Ansonsten wird der Patient zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Werden die Endpunkte über Responder oder Raten operationalisiert, zieht der pU den Propensity Score zur Ersetzung heran. Hierbei wird der fehlende Wert eines Patienten durch den Wert eines Patienten aus der Kontrollgruppe ersetzt, welcher einen Propensity Score aufweist, der dem Propensity Score des Patienten mit fehlendem Wert am nächsten ist. Wenn kein Propensity Score vorliegt, wird dem Patienten zufällig ein Wert eines Patienten der Kontrollgruppe zugewiesen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das vom pU beschriebene Vorgehen zur Ersetzung von Datumsangaben ist sachgerecht, die Anforderungen des G-BA sind somit umgesetzt.

Die Verfahren im SAP zur Kombination von Propensity-Score-Verfahren mit multipler Imputation sind vollständig und zum Großteil sachgerecht beschrieben. Der pU sollte jedoch beachten, dass die von ihm gewählten Confounder nicht nur stetig sind, sondern auch binär beziehungsweise ordinal sind, womit die ausschließliche Verwendung der pmm-Methode des R-Pakets MICE nicht adäquat ist [23].

Das Vorgehen sowie die vorgelegte Begründung des pU zur Durchführung des naiven Vergleichs bei 25 % fehlenden Werten bzw. einem Gruppenunterschied von über 15 Prozentpunkten ist nicht nachvollziehbar. Es ist nicht eindeutig, ob sich der Anteil der fehlenden Werte auf die fehlenden Werte selbst oder auf den Anteil der Patienten mit fehlenden Werten bezieht.

Die Angaben des pU bezüglich der Ersetzung von fehlenden Werten in Endpunkten sind nachvollziehbar und vollständig.

2.1.14 Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat ergänzt, dass sich unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Vergleichs und der verschobenen Hypothesengrenzen ein hohes Verzerrungspotenzial ergibt, das im Studienbericht entsprechend diskutiert werden soll.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Auflage des G-BA wurde nicht umgesetzt, daher sind die entsprechenden Ergänzungen weiterhin vom pU vorzunehmen. Es sei hier darauf hingewiesen, dass das hohe Verzerrungspotenzial allein aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs vorliegt. Die verschobene Nullhypothese ist nicht der Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial, sondern sie wird angewendet, um falschen Entscheidungen im Rahmen der Nutzenbewertung durch Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns entgegenzuwirken. Die entsprechende Textstelle ist daher anzupassen.

2.1.15 Auswertung der Daten: Endpunkte

Auflage des G-BA

In den Studienunterlagen sind genauere Angaben zur geplanten Teststatistik zu ergänzen. Die vom pU beschriebenen Analyseverfahren können bei Endpunkten, bei denen nur wenige Ereignisse auftreten, zu verzerrten Effektschätzungen führen. Im SAP sind adäquate Analyseverfahren für diese mögliche Datensituation zu benennen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat bei den Analysen zu binären Endpunkten die Verwendung der Firth-Korrektur und von Profile Likelihood – Konfidenzintervallen angegeben. Bei den anderen Endpunkten sind keine entsprechenden Analyseverfahren ergänzt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Verwendung der Firth-Korrektur und der Profile Likelihood – Konfidenzintervalle für binäre Endpunkte ist sachgerecht. Entsprechende Analyseverfahren für weitere Endpunkte sind ebenfalls anzugeben. Für Ereigniszeitanalysen können ebenfalls die Firth-Korrektur und Profile Likelihood – Konfidenzintervalle verwendet werden. Für Raten können Zero Inflated Negativ-binomial – Modelle verwendet werden. Hierfür sind Kriterien zu präspezifizieren, nach denen diese Modelle angewendet werden.

2.1.16 Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurden die Trennwerte für die Subgruppenanalysen der Faktoren Gelenkstatus und ABR 12 Monate vor Studieneinschluss geändert. Dabei gibt der pU jeweils an, den Mittelwert aus der Studie HOPE-B heranzuziehen mit dem Hinweis, dass unklar ist, ob diese Operationalisierung für die AbD-Studienpopulation praktikabel ist. Im Falle von Schwierigkeiten bei der Confounderadjustierung soll stattdessen der Mittelwert der Population der AbD als Trennwert herangezogen werden. Der pU begründet die Anpassung damit, dass eine orientierende Suche nach einer vergleichbaren Population keine Erkenntnisse über praktikable Operationalisierungen für die Confounderadjustierung ergeben habe.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die gewählten Trennwerte sind weiterhin nicht inhaltlich begründet, sondern hängen von den Ergebnissen der Zulassungsstudie bzw. der eingeschlossenen Patientenpopulation der AbD ab. Damit Subgruppenanalysen im Falle des Auftretens einer Effektmodifikation sinnvoll dazu genutzt werden können, um Patientengruppen mit unterschiedlichem Zusatznutzen zu identifizieren, sind inhaltlich begründete Trennwerte erforderlich. Sofern sich kein inhaltlich begründeter Trennwert für den Gelenkstatus und die ABR 12 Monate vor Studienbeginn ermitteln lässt, der eine klare Gruppenunterteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung zulässt, sind diese Subgruppenanalysen verzichtbar.

2.2 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen

Im Folgenden wird auf einzelne Änderungen eingegangen, die bei der Prüfung der Studienunterlagen aufgefallen sind und die über die in den Beschlüssen geforderten

Anpassungen hinaus gehen. Es ist zu beachten, dass keine systematische Prüfung des Studienprotokolls oder des SAP über die Auflagen des G-BA hinaus erfolgt ist.

Subgruppenanalyse AAV5-Antikörper-Titer zu Baseline

Vom pU geplantes Vorgehen

Der pU plant eine Subgruppenanalyse zum Einfluss des AAV5-Antikörper-Titers zu Baseline. In der 1. Version der Studienunterlagen wurde dabei ein Titer von 1:678 als Trennwert festgelegt. In der aktuellen Version der Studienunterlagen wurde der Trennwert geändert (AAV5-Antikörper positiv vs. negativ) mit der Begründung, dass dies in den Datenfeldern des DHR umsetzbar sei.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Begründung für die Änderung des pU ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich ist für Subgruppenanalysen ein inhaltlich begründeter Trennwert a priori festzulegen (siehe auch Abschnitt 2.1.16). Da das Vorhandensein von AAV5-Antikörpern gemäß der Zulassungsstudie von Etranacogen Dezaparovec zumindest bis zu einem Titer von 1:678 keinen Einfluss auf das Ansprechen auf die Therapie hat, ist die Einteilung in Patienten mit und ohne AAV5-Antikörper nicht sinnvoll.

Derzeit liegen keine Daten dazu vor, ab welchem Titer Patienten vermindert oder nicht mehr auf die Therapie mit Etranacogen Dezaparovec ansprechen. Außerdem ist das Vorhandensein bzw. ein Titer von 1:678 von AAV5-Antikörpern kein Maß für den Schweregrad der Erkrankung. Daher ist diese Subgruppenanalyse verzichtbar.

Auswertungen zum Endpunkt Schmerzen

Der patientenberichtete Endpunkt Schmerz soll mit dem Brief Pain Inventory – short form (BPI-SF) erhoben werden. Der pU plant aus der Skala Schmerzintensität das Item 5 „durchschnittlicher Schmerz“ auszuwerten. Dieses Vorgehen wurde in der 1. Prüfung des Studienprotokolls und des SAPs als sachgerecht bewertet. Von den erhobenen Items des BPI besitzt der von den Patienten und Patientinnen empfundene stärkste Schmerz (Item 3) eine besondere Bedeutung. Es erscheint daher sinnvoll, die Ergebnisse dieses Items separat darzustellen und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Auswertung der Daten: MMRM-Modell

Empfehlung des G-BA

Für stetige Daten plant der pU neben der Auswertung über Responderanalysen auch Analysen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) durchzuführen. Es wird empfohlen, eine Beschreibung der Kovariablen und die Definition für Hedges' g zu ergänzen.

Umsetzung der Empfehlung des G-BA gemäß Darstellung des pU

Im Abschnitt 11.2.2 des SAP ergänzt der pU seine Angaben zum MMRM Verfahren mit einer Strategie bezüglich der Varianz-Kovarianz-Matrix. Zur Schätzung von Hedges' g verweist der pU auf eine Referenz [24].

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die beschriebene Strategie bez. der Varianz-Kovarianz-Matrix ist sachgerecht. Die vom pU vorgelegte Ergänzung der Definition einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges ist jedoch nicht sachgerecht. In der vom pU zitierten Literatur werden unterschiedliche Operationalisierungen von Hedges' g angegeben, die sich auf beobachtete Werte beziehen, nicht jedoch auf Parameterschätzungen aus einem MMRM. Für die Berechnung einer SMD nach Hedges wird empfohlen die Effektschätzung des MMRM mit einer geeigneten Annäherung an eine gepoolte Standardabweichung zu verwenden.

3 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Etranacogen Dezaparovec (Hämophilie B); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6010/2023-05-12_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparovec_2022-AbD-005_Forderung_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Etranacogen Dezaparovec (Hämophilie B); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9494/2023-05-12_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparovec_2022-AbD-005_Forderung_TrG.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etranacogen Dezaparovec (Hämophilie B) – Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-83_etranacogen-dezaparovec-haemophilie-b_abd-konzept_v1-1.pdf.
4. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparovec (Hemgenix) and prophylactic F actor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non interventional study mandated by GBA; Study Protocol [unveröffentlicht]. 2023.
5. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparovec (Hemgenix) and prophylactic Factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors: a prospective, non interventional study mandated by GBA; Statistical Analysis Plan (SAP) [unveröffentlicht]. 2023.
6. CSL Behring. Methodology of Confounder Identification; Etranacogene dezaparovec [unveröffentlicht]. 2023.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0); 2. Addendum zum Projekt A22-83 [online]. 2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-99>.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Etranacogen Dezaparovec (Hämophilie B) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2024 [Zugriff: 16.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6458/2024-02-01_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparovec_2022-AbD-005_Feststellung.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Etranacogen Dezaparovec (Hämophilie B) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2024 [Zugriff: 16.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10202/2024-02-01_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparovec_2022-AbD-005_Feststellung_TrG.pdf.
10. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparovec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors: a prospective, non interventional study mandated by GBA; study CSL222_5002; Statistical Analysis Plan (SAP); Version: v2.0 [unveröffentlicht]. 2024.
11. CSL Behring. Addendum 1: Methodology of Confounder Identification: Discussion of relevance of confounders; Etranacogene dezaparovec [unveröffentlicht]. 2023.
12. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparovec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non interventional study mandated by GBA; study CSL222_5002; Study Protocol; Protocol Version: v2.0 [unveröffentlicht]. 2024.
13. Deutsches Hämophilierregister. Beschlüsse des DHR-Lenkungsausschusses; Sitzung vom 22.04.2024 [unveröffentlicht]. 2024.
14. Deutsches Hämophilierregister. Beschlüsse des DHR-Lenkungsausschusses; Sitzung vom 08.12.2023 [unveröffentlicht]. 2024.
15. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparovec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non interventional study mandated by GBA; study CSL222_5002; Study Protocol; Protocol Version: v3.0 [unveröffentlicht]. 2024.

16. CSL Behring. Routine Practice Data Collection and Evaluation of etranacogene dezaparovec (Hemgenix) and prophylactic factor IX (FIX) replacement in severe and moderately severe haemophilia B without a history of FIX inhibitors; a prospective, non interventional study mandated by GBA; study CSL222_5002; Statistical Analysis Plan (SAP); Version: v3.0 [unveröffentlicht]. 2024.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
20. Webster-Clark M, Ross RK, Lund JL. Initiator Types and the Causal Question of the Prevalent New-User Design: A Simulation Study. *Am J Epidemiol* 2021; 190(7): 1341-1348. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa283>.
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. Leyrat C, Seaman SR, White IR et al. Propensity score analysis with partially observed covariates: How should multiple imputation be used? *Stat Methods Med Res* 2019; 28(1): 3-19. <https://doi.org/10.1177/0962280217713032>.
23. Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011; 45(3): 1-67. Articles. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>.
24. Goulet-Pelletier JC, Cousineau D. Corrigendum to "A review of effect sizes and their confidence intervals, Part I: The Cohen's d family". *Quant Method Psychol* 2019; 15(1): 54. <https://doi.org/10.20982/tqmp.15.1.p054>.

Anhang A 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.