

## Marstacimab (Hämophilie A und B)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

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

**ABD-KONZEPT**

Projekt: A24-39

Version: 1.0

Stand: 31.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1834

DOI: 10.60584/A24-39

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Marstacimab (Hämophilie A und B) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

04.04.2024

## **Interne Projektnummer**

A24-39

## **DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-39>

## **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. Marstacimab (Hämophilie A und B); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-39>.

### **Schlagwörter**

Marstacimab, Hämophilie A, Hämophilie B, Register, Nutzenbewertung, Konzept

### **Keywords**

Marstacimab, Hemophilia A, Hemophilia B, Registries, Benefit Assessment, Concept

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Dragana Mitrovic.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Deutschen Hämophiliegesellschaft e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V. war nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden.

### **Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Jana Göbel
- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung des Berichts .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>4</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>5</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>8</b>
<b>5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Marstacimab .....</b>	<b>8</b>
<b>5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....</b>	<b>8</b>
<b>5.3 Verfügbare Datenquellen .....</b>	<b>10</b>
5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Marstacimab.....	11
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen .....	12
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen .....	15
<b>5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende     Datenerhebung .....</b>	<b>15</b>
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	16
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	16
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V .....	20
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	20
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register .....	20
<b>5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....</b>	<b>27</b>
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	27
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	27
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	28
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	29
5.5.3 Auswertung der Daten .....	35

<b>6</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>43</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Dokumentation der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>54</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>55</b>
<b>B.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken .....</b>	<b>55</b>
<b>B.2</b>	<b>Studienregister .....</b>	<b>56</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Rückmeldung zum Deutschen Hämophileregister (DHR).....</b>	<b>58</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register.....</b>	<b>78</b>
<b>D.1</b>	<b>Deutsches Hämophileregister .....</b>	<b>78</b>
<b>D.2</b>	<b>German Pediatric Hemophilia Research Database .....</b>	<b>81</b>
<b>D.3</b>	<b>PedNet-Register .....</b>	<b>83</b>
<b>Anhang E</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>85</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	xvi
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	10
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Marstacimab .....	12
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern .....	16
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	40
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	54
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das DHR .....	78
Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GEPHARD .....	81
Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das PedNet-Register.....	83

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
ABR	annualisierte Blutungsrate
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V.
DHR	Deutsches Hämophileregister
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEPHARD	German Pediatric Hemophilia Research Database
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V.
Haemo-QoL-A	Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults
HJHS	Haemophilia Joint Health Score
HMA	Heads of Medicines Agencies
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PedNet	Pediatric Network on haemophilia management
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRO	Patient-Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFG	Transfusionsgesetz
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
WBDR	World Bleeding Disorders Registry
WFH GTR	World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.04.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Marstacimab beauftragt.

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Marstacimab in der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

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

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellungen (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren (Fragestellung 1):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab.

Für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren (Fragestellung 2):

- eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten.

Der G-BA macht dabei für beide Fragestellungen folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substituierungspflichtige Hämophilie-Patienten handelt.
- Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

#### *Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation*

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der EU noch keine Zulassung für Marstacimab vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

#### **Methoden**

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für Marstacimab zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

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

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

## **Ergebnisse**

### *Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen*

Marstacimab ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der EMA und der FDA vorlagen. Über die weiteren Recherchen wurden die 3 laufenden Studien BASIS und BASIS KIDS mit der Extensionsstudie B7841007 sowie die 2 bereits abgeschlossenen Studien B7841002 und B7841003 identifiziert.

Die 1-armige Studie BASIS ist eine multizentrische Studie, in die männliche Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität  $< 1\%$ ) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität  $\leq 2\%$ ) und einem Mindestgewicht von 35 kg beim Screening eingeschlossen wurden. Es konnten sowohl Patienten mit und ohne nachweisbare Hemmkörper eingeschlossen werden. Patienten ohne Hemmkörper, die vor Studieneinschluss eine Routineprophylaxe mit Faktorkonzentraten erhielten, mussten innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss eine Therapie-Compliance von  $\geq 80\%$  nachweisen. Gleichzeitig mussten sich die Patienten dazu bereit erklären, ihre vorherige Behandlung in der 6-monatigen Beobachtungsphase der Studie fortzusetzen. Primäre Endpunkte der Studie sind die annualisierte Blutungsrate (ABR) behandelter Blutungen und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Das Studienende wird für Juni 2025 erwartet.

Die 1-armige Studie BASIS KIDS ist eine multizentrische Studie, in die männliche Patienten unter 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität  $< 1\%$ ) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität  $\leq 2\%$ ) mit oder ohne Hemmkörper eingeschlossen werden. Patienten ohne Hemmkörper müssen für  $\geq 12$  Monate vor Studienbeginn eine stabile Routineprophylaxe mit  $\geq 50$  Expositionstagen erhalten haben und eine  $> 80\%$  Compliance vorweisen. Primäre Endpunkte der Studie sind die ABR behandelter Blutungen und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Das Studienende wird für September 2028 erwartet.

Die Studie B7841007 dient der Langzeitnachbeobachtung von Patienten mit Hämophilie A oder B, die im Rahmen der interventionellen Studien BASIS oder BASIS KIDS mit Marstacimab behandelt wurden. Bis zu 7 Jahre werden unter anderem spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs) (z. B. thromboembolische Ereignisse, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktische Reaktionen), die ABR und schwerwiegende UEs (SUEs) erhoben. Das Studienende wird für Juli 2030 erwartet.

In die abgeschlossene 1-armige Studie B7841002 wurden erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper eingeschlossen. Die Patienten mussten zuvor eine Bedarfsbehandlung erhalten haben und in den 6 Monaten vor dem Screening mindestens 6 akute Blutungsepisoden aufweisen. Geplante Endpunkte waren unter anderem UEs, Endpunkte zur Pharmakokinetik und die ABR als Wirksamkeitsendpunkt. Die Studie lief von März 2017 bis Dezember 2018.

In die abgeschlossene 1-armige Studie B7841003 wurden erwachsene Patienten aus der Studie B7841002 und weitere erwachsene Patienten neu eingeschlossen. Die Hämophilie-Patienten (Faktoraktivität  $\leq 1\%$ ) mit oder ohne Hemmkörper mussten zuvor eine Bedarfsbehandlung erhalten haben und in den 6 Monaten vor dem Screening mindestens 6 akute Blutungsepisoden aufweisen. Geplante Endpunkte waren unter anderem UEs und die ABR als Wirksamkeitsendpunkt. Die Studie lief von Mai 2018 bis August 2020.

Alle genannten Studien sind nicht vergleichend angelegt und somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Insgesamt sind die abgeschlossenen und die derzeit laufenden Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

#### *Indikationsregister*

Durch die Suche wurden 6 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation Hämophilie A und / oder Hämophilie B eingeschlossen werden: Das Deutsche Hämophileregister (DHR), das European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) System, das German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD), das Pediatric Network on haemophilia management (PedNet), das World Bleeding Disorders Registry (WBDR) und das World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR). Da am WBDR und am WFH GTR keine deutschen Zentren beteiligt sind, werden die Register entsprechend der Einschlusskriterien nicht näher charakterisiert. Im EUHASS werden primär Sicherheitsdaten erfasst und es enthält keine umfassenden Daten zur Therapie und zum Krankheitsverlauf, weshalb sich auch das EUHASS nicht als primäre Datenquelle für die AbD eignet. Zur Charakterisierung der Indikationsregister DHR, GEPHARD und PedNet wurden die Registerbetreibenden gebeten einen Fragebogen zu beantworten. Die Registerbetreibenden des DHR aktualisierten den bereits für das AbD-Konzept zu Fidanacogen Elaparvovec (A23-97) im Anwendungsgebiet Hämophilie B beantworteten Fragebogen. Da bis zur Fertigstellung des Konzepts seitens der Registerbetreibenden des GEPHARD und des PedNet Registers keine Rückmeldung erfolgte, wurde zur Eignungsprüfung der Register lediglich auf die öffentlich verfügbaren Informationen zurückgegriffen.

Das DHR ist ein Indikationsregister und seit 2008 aktiv. Es ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (DHG), der

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH), der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V. (IGH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Behandelnde Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich dazu verpflichtet, Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, von Willebrand Syndrom oder Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI oder XIII an das DHR zu melden. Es gibt 2 Arten der Datenmeldung an das Register, die Sammelmeldung und die erweiterte Datenmeldung (Einzelmeldung). Liegt kein Einverständnis der Patientinnen und Patienten zur erweiterten Datenmeldung vor, melden Ärztinnen und Ärzte aggregierte Daten zu Patientenzahlen (differenziert nach Schweregrad der Erkrankung und Altersgruppen) und Verbrauch an Gerinnungspräparaten 1-mal jährlich (spätestens bis zum 01.07. des Folgejahres) über eine Sammelmeldung. Liegt eine Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten zur Einzelmeldung vor, werden erweiterte Daten zur Therapie, Diagnose und medizinisch relevanten Ereignissen in pseudonymisierter Form erfasst. Die Meldung von Ereignissen kann in diesem Fall bei Bedarf erfolgen, mindestens jedoch 1-mal jährlich entsprechend den gesetzlichen Vorgaben.

Das GEPHARD ist seit Januar 2017 aktiv und wird von der Ständigen Kommission Pädiatrie unter der Schirmherrschaft der GTH betrieben. Es handelt sich hierbei um eine prospektive, multizentrische, nicht kontrollierte und nicht interventionelle Kohortenstudie, welche zum Ziel hat, die Versorgungssituation junger Betroffener mit Hämophilie in Deutschland zu erfassen und Fragen zur Behandlungsstrategie (z. B. zur Vermeidung von Hemmkörpern oder Gelenkschäden) zu klären. Es erfolgt eine enge Zusammenarbeit mit dem PedNet-Register und dem DHR. In das Register werden Patienten von 0 bis 18 Jahre mit neu diagnostizierter Hämophilie A oder B und einer Faktorrestaktivität von < 1 % bis 25 % in Deutschland eingeschlossen und insbesondere über die ersten 100 Expositionstage nach Einnahme eines Gerinnungsmedikamentes beobachtet.

Das PedNet startete 1996 als Zusammenarbeit von 22 Kinderärztinnen und -ärzten aus 16 europäischen Ländern. Es wurde initiiert, um eine Infrastruktur für die klinische Forschung zur Behandlung von Kindern mit Hämophilie zu schaffen. Die Forschungsfragen beschäftigen sich insbesondere mit den entscheidenden Faktoren der Hemmkörperentwicklung, den Nebenwirkungen der Behandlung und den Auswirkungen verschiedener Behandlungsschemata auf das langfristige Behandlungsergebnis. Im Jahr 2003 wurde das PedNet-Register zur Erfassung aller neu diagnostizierten Kinder mit Hämophilie A oder B eingerichtet. Eingeschlossen werden Patienten jeglichen Schweregrades der Hämophilie A oder B (Faktorrestaktivität < 25 %), die ab dem 01.01.2000 geboren wurden und deren Behandlung in einem der teilnehmenden Zentren erfolgt.

#### *Eignung der Register als Datenquelle für die AbD*

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Marstacimab ist das DHR die einzige bereits bestehende geeignete Datenquelle. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass

die vom DHR bereits geplanten Erweiterungen (bspw. des Datensatzes [PROs und UEs]) und weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) umgesetzt werden. Dennoch verbleibt weiterer Anpassungsbedarf. Dies betrifft unter anderem ein PRO-Instrument für Jugendliche ab 12 Jahren, die präzise Definition spezifischer UEs, eine Anpassung der Meldestruktur (einheitliche Meldezeitpunkte) sowie eine Erhöhung der Patientenzahlen in Einzelmeldung.

Im GEPHARD sowie im PedNet-Register werden Patienten lediglich bis zum 18. Lebensjahr begleitet, sodass die Register jeweils nur einen Teil der vorliegenden Fragestellung der AbD abdecken könnten. Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht ist davon auszugehen, dass jugendliche Patienten aus Deutschland bereits über das DHR erfasst sind. Basierend auf den zur Verfügung stehenden, öffentlichen Informationen eignet sich weder das GEPHARD noch das PedNet-Register als primäre Datenquelle für die AbD zu Marstacimab.

#### *Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung*

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

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das DHR kann nach Umsetzung der bereits geplanten Erweiterung des Datensatzes (PROs und UEs) sowie der Erhöhung der Patientenzahlen in Einzelmeldung als primäre Datenquelle für eine AbD zu Marstacimab dienen. Für Anpassungen, die im DHR nicht möglich sind, muss dennoch sichergestellt werden, dass die Daten, beispielsweise im Rahmen einer studienindividuellen Datenerhebung, erfasst werden.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der G-BA bereits den Beschluss zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec gefasst und diese zeitnah in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B starten. Darüber hinaus hat der G-BA für Fidanacogen Elaparvovec ein weiteres Verfahren zur Forderung einer AbD in der Hämophilie B eingeleitet. Diese Populationen werden sich mit der Population von Marstacimab (bezogen auf Erwachsene) in weiten Teilen überlappen. Es ist davon auszugehen, dass die AbD zu Marstacimab allein im DHR nur dann realisierbar ist, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie für alle AbDs, die bereits über das DHR laufen, im Kontrollarm eingeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für das Anwendungsgebiet der Hämophilie B. Der Kontrollarm muss im vorliegenden Fall um jugendliche Patienten ergänzt

werden. Sofern die AbD allein im DHR durchgeführt werden soll, ist es sinnvoll, die bereits zuvor in den AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) zu übernehmen.

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

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer. Angesichts der im Anwendungsgebiet häufig auftretenden Gelenkblutungen und daraus resultierenden Gelenkveränderungen ist es sinnvoll, die Patienten in beiden Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 3 Jahre nachzubeobachten.

Das primäre Ziel der Behandlung ist, Blutungsfreiheit zu erreichen bzw. die Blutungsrate zu verringern. Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, ist daher grundsätzlich eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt der ABR für behandelte Blutungen für einen Vergleich von Marstacimab gegenüber der Vergleichstherapie vorgesehen.

Basierend auf den Annahmen aus vorherigen Hämophilie-Konzepten (ABR von 2,6 bis 3,6 unter Vergleichstherapie) sind die Daten bzw. Ergebnisse der BASIS-Studie bezogen auf den deutschen Versorgungskontext nicht sinnvoll interpretierbar. Bereits in der Beobachtungsphase, aber auch in der aktiven Behandlungsphase der BASIS-Studie liegt die ABR mit 7,85 bzw. 5,08 behandelte Blutungen/Jahr für Patienten unter Routineprophylaxe vergleichsmäßig hoch, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist. Darüber hinaus ist unklar, wie die weitere Reduktion auf 2,27 behandelte Blutungen/Jahr in der Extensionsstudie zustande kommt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Reduktion allein dadurch zu erklären ist, dass lediglich diejenigen Patienten, die besonders von Marstacimab profitieren, in die Extensionsstudie wechselten. Zusammenfassend ist in der vorliegenden Datenkonstellation und den bestehenden Unsicherheiten in der Übertragbarkeit der Ergebnisse der BASIS Studie auf den deutschen Versorgungskontext eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt ABR nicht sinnvoll durchführbar.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Emicizumab kommen in Deutschland circa 2000 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, für eine Routineprophylaxe infrage. Hiervon sind jedoch noch Patienten unter 12 Jahre abzuziehen. Basierend auf den Angaben der Registerbetreibenden und unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten ohne Hemmkörper und mit einer Routineprophylaxe (94 %) sind im vorliegenden Anwendungsgebiet im DHR ungefähr 1150 Patienten in Einzelmeldung dokumentiert. Darüber hinaus ist unklar, wie viele der in Sammelmeldung erfassten Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Etranacogen Dezaparvovec gibt es in Deutschland circa 340 erwachsene Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Hemmkörper in ihrer Vorgeschichte. Hierzu sind noch jugendliche Patienten ( $\geq 12$  Jahre) zu addieren. Basierend auf den Angaben der Registerbetreibenden kann nicht exakt abgeschätzt werden, wie viele der Hämophilie-B-Patienten im DHR letztlich vom Anwendungsgebiet umfasst sein werden, da die Patientenzahlen nicht getrennt nach dem Schweregrad der Hämophilie B vorliegen. Darüber hinaus ist unklar, wie viele der in Sammelmeldung erfassten Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Vor dem Hintergrund der bereits im Anwendungsgebiet der Hämophilie geforderten AbDs und unter Berücksichtigung der vorliegenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet ist es unabhängig vom Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung sinnvoll, eine AbD durchzuführen. Eine AbD zu Marstacimab würde aussagekräftige Ergebnisse im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien generieren, die bestehende Evidenzlücke füllen und den therapeutischen Stellenwert gegenüber den Therapiealternativen klären.

#### *Auswertung der Daten*

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Marstacimab gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

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

Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Marstacimab soll anstelle von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten bzw. Emicizumab als Prophylaxetherapie eingesetzt werden. Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden Fragestellung muss daher ein Verfahren etabliert werden (z. B. mittels Target Trial Emulation), welches einen einheitlichen Beobachtungsstart zwischen den Patienten, die weiterhin mit der Faktor-VIII/IX-Prophylaxe bzw. Emicizumab behandelt werden und denen, die auf eine Therapie mit Marstacimab wechseln, gewährleistet.

### Fazit

Das Konzept zur AbD für Marstacimab hat folgende Komponenten:

### PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

	Fragestellung 1	Fragestellung 2
P(opulation)	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren
I(ntervention)	Marstacimab <sup>a</sup>	
C(omparison)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab <sup>a</sup>	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten <sup>a</sup>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Blutungen</li> <li>- lebensbedrohliche Blutungen</li> <li>- Gelenkblutungen</li> <li>- behandelte Blutungen</li> </ul> </li> <li>▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bildung von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Hemmkörpern</li> <li>- thromboembolische Ereignisse</li> <li>- Hypersensitivitätsreaktionen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome</p>		

### *Art und Methodik der Datenerhebung*

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Marstacimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Deutsche Hämophileregister kann als primäre Datenquelle für die AbD dienen. Voraussetzung hierfür ist die Umsetzung der vom DHR bereits geplanten Erweiterungen, beispielsweise des Datensatzes (PROs und UEs) und weiterer Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification). Dennoch verbleibt weiterer Anpassungsbedarf. Dies betrifft unter anderem ein PRO-Instrument für Jugendliche ab 12 Jahren, die präzise Definition spezifischer UEs, eine Anpassung der Meldestruktur (einheitliche Meldezeitpunkte) sowie die Erhöhung der Patientenzahlen in Einzelmeldung.
- Die AbD zu Marstacimab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Darüber hinaus ist zu beachten, dass die AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec zeitnah in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B starten. Die AbD zu Marstacimab ist allein im DHR nur dann realisierbar, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie für alle AbDs, die bereits über das DHR laufen, im Kontrollarm eingeschlossen werden. Der Kontrollarm muss im vorliegenden Fall um jugendliche Patienten ergänzt werden. Sofern die AbD allein im DHR durchgeführt werden soll, ist es sinnvoll, die bereits in der AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) zu übernehmen.

### *Dauer und Umfang der Datenerhebung*

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
  - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Datenkonstellation nicht sinnvoll durchführbar.
  - Allein aus den methodischen Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung ergibt sich, dass insgesamt mindestens 100 Patientinnen und Patienten pro Fragestellung eingeschlossen werden müssen.
  - Im vorliegenden Anwendungsgebiet schwere Hämophilie A sind circa 1150 Patienten im DHR in Einzelmeldung dokumentiert. In Sammelmeldung waren 827 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper erfasst. Im Anwendungsgebiet mittelschwere oder schwere Hämophilie B kann die vorhandene Patientenzahl in Einzelmeldung im DHR nicht abgeschätzt werden. Basierend auf dem Beschluss zu Etranacogen, welcher sich nur auf erwachsene Patienten bezieht, wird von einer Patientenzahl von circa 340 Patienten ausgegangen.

### *Auswertung der Datenerhebung*

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

### *Stellenwert der AbD zu Evidenzgenerierung*

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen würden. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation aufgrund bestehender Unsicherheiten in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet werden muss, ist es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll eine AbD durchzuführen. Dies betrifft insbesondere auch die Klärung des therapeutischen Stellenwerts gegenüber Therapiealternativen.

### *Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie*

Der G-BA hat in der Indikation Hämophilie bereits Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für die Wirkstoffe Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec beschlossen und für den Wirkstoff Fidanacogen Elaparvovec eingeleitet. In der vorliegenden Situation ist auch die Durchführung einer AbD als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparate als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt werden. Zudem wäre dadurch eine einheitliche Datenerhebung mit bspw. einheitlichen Endpunktoptimalisierungen gewährleistet.

### *Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option*

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

## 1 Hintergrund

### **Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Marstacimab**

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [1]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [2]. Dem entsprechend kann der G-BA zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 04.04.2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Marstacimab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

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

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

## 2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Marstacimab in der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

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

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellungen (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren (Fragestellung 1):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab.

Für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren (Fragestellung 2):

- eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten.

Der G-BA macht dabei für beide Fragestellungen folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substituionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt.
- Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

#### **Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation**

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der EU noch keine Zulassung für Marstacimab vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

### **3 Projektverlauf**

Der G-BA hat am 04.04.2024 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Marstacimab beauftragt.

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

## 4 Methoden

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

### **Fokussierte Informationsbeschaffung**

#### ***Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Marstacimab***

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

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA)
- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Clinical Trials Information System

In folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Marstacimab gesucht:

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

Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche relevante Dokumente vorliegen, die in den Studienregistereinträgen referenziert sind. Zusätzlich erfolgte eine orientierende Websuche mit den Studiennamen.

#### ***Recherche nach Indikationsregistern***

Als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern wird zum einen das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrags I23-06 zu Fidanacogen Elaparvovec (Hämophilie B; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand Juni 2023) [4] herangezogen. Zum anderen wurde für Hämophilie A eine Suche nach Indikationsregistern durchgeführt.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- bibliografische Datenbank
  - MEDLINE
- Studienregister
  - ClinicalTrials.gov
  - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
  - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
  - Orphanet
  - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP) (im Rahmen des IQWiG Auftrags I23-06 [4])
  - Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency (HMA-EMA) Catalogues of real-world data sources and studies
  - International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

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

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

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

### **Informationsbewertung**

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

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

#### ***Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD***

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [2]).
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD.

### **Konzeptentwicklung**

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

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Marstacimab

Das zentrale Zulassungsverfahren für Marstacimab startete im November 2023 bei der EMA [5]. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag noch keine Positive Opinion durch die EMA und entsprechend auch keine Zulassung in der EU vor.

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA wurden für Marstacimab ausschließlich 1-armige Studien identifiziert [6]. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine direkt vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

### 5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierten Patientenpopulationen.

Bei der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine hereditäre Blutgerinnungsstörung. Durch einen x-chromosomal vererbten Defekt im für den Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-codierenden Gen kann kein bzw. nur wenig des funktionsfähigen Gerinnungsfaktors VIII bzw. IX gebildet werden. Hämophilie A wird durch den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII verursacht, die Ursache der Hämophilie B ist ein Mangel an Gerinnungsfaktor IX. Durch die x-chromosomale Vererbung sind fast ausschließlich männliche Patienten von der Hämophilie A bzw. B betroffen [7]. Die Einteilung des Schweregrads richtet sich nach der gemessenen Faktor-Restaktivität. Patienten mit einer schweren Hämophilie A oder B weisen eine Faktor-Restaktivität von < 1 % auf und haben ein größeres Risiko für Spontanblutungen, insbesondere in Gelenke und Muskeln [7]. Bei einer mittelschweren Hämophilie weisen die Patienten eine Faktor-Restaktivität von 1 % bis 5 % auf und es kommt weniger häufig zu Gelenkblutungen [7]. Durch die prophylaktische, regelmäßige intravenöse Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors mit plasmatischen oder rekombinanten Gerinnungsfaktorpräparaten stehen Therapien zur Verfügung, mit denen das Risiko für Blutungsereignisse reduziert

werden kann [8]. Dennoch können weiterhin Spontaneinblutungen, vor allem in bereits vorgeschädigte Gelenke, mit im Verlauf potenziell auftretenden arthritischen Gelenkverformungen, auftreten. Jede erneut auftretende Gelenkblutung erhöht dabei das Risiko weiterer Blutungen. Ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der Hämophilie A und B ist es somit, Blutungsereignisse, insbesondere in die Gelenke, zu verhindern. Zur Beurteilung des Gelenkstatus können z. B. validierte Gelenkscores eingesetzt werden [9].

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

Eine mögliche Komplikation unter der Substitutionstherapie mit Faktor-Präparaten ist die Bildung neutralisierender Antikörper gegen den exogen zugeführten Faktor (sogenannte Hemmkörperbildung). Diese tritt vor allem während der ersten Faktorgaben auf und betrifft circa 30 % der Patienten mit Hämophilie A und etwa 5 % der Patienten mit Hämophilie B [10]. Aus dem Jahresbericht des Deutschen Hämophileregisters (DHR) [11] geht hervor, dass im Jahr 2021 in Deutschland 156 Patienten mit Hämophilie A und 7 Patienten mit Hämophilie B Hemmkörper aufwiesen.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen die Kunitz-2-Domäne des Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). TFPI ist ein Protein, das die Blutgerinnung hemmt. Mittels Marstacimab soll die gerinnungshemmende Funktion von TFPI reduziert und dadurch die Blutgerinnung verstärkt werden [12,13].

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen klinischen Aspekte der Erkrankung andererseits ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebene PICO-Schema.

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

	Fragestellung 1	Fragestellung 2
P(opulation)	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren
I(ntervention)	Marstacimab <sup>a</sup>	
C(omparison)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab <sup>a</sup>	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten <sup>a</sup>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Blutungen                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Blutungen</li> <li>- lebensbedrohliche Blutungen</li> <li>- Gelenkblutungen</li> <li>- behandelte Blutungen</li> </ul> </li> <li>▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bildung von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Hemmkörpern</li> <li>- thromboembolische Ereignisse</li> <li>- Hypersensitivitätsreaktionen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome</p>		

Die in Tabelle 2 dargestellten Endpunkte sind im Rahmen der AbD in einer geeigneten und patientenrelevanten Operationalisierung zu erheben.

### 5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich

aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1 bis 5.3.3). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

### **5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Marstacimab**

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 27.06.2024).

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 15.04.2024, Suchstrategien in Anhang B).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 27.06.2024).

Zusätzliche relevante Dokumente wurden über die Sichtung der Studienregistereinträge und über eine orientierende Websuche mit den Studiennamen recherchiert.

Marstacimab ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der EMA und der FDA vorlagen.

Über die Recherche in Studienregistern wurden die 3 laufenden Studien BASIS und BASIS KIDS mit der Extensionsstudie B7841007 sowie die 2 bereits abgeschlossenen Studien B7841002 und B7841003 identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Marstacimab

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen	Publikation und sonstige Dokumente
<b>Laufende und geplante Datenerhebungen</b>				
B7841005 (BASIS)	nein	ja [14,15] / nein	nein	ja [13,16-18]
B7841008 (BASIS KIDS)	nein	ja [19] / nein	nein	nein
B7841007	nein	ja [20] / nein	nein	nein
<b>Abgeschlossene Datenerhebungen</b>				
B7841002	nein	ja / ja [21,22]	nein	ja [23]
B7841003	nein	ja / ja [24,25]	nein	ja [26]
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

### 5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

#### Laufende und geplante Datenerhebungen

##### **Studie B7841005 (BASIS)**

Die 1-armige Studie BASIS ist eine multizentrische Studie, in die männliche Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität < 1 %) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität ≤ 2 %) und einem Mindestgewicht von 35 kg beim Screening eingeschlossen wurden. Da die Rekrutierung in Deutschland vorzeitig beendet wurde, wurde kein Patient aus Deutschland in die Studie eingeschlossen.

In die BASIS-Studie konnten sowohl Patienten mit und ohne nachweisbare Hemmkörper eingeschlossen werden. Patienten ohne Hemmkörper, die vor Studieneinschluss eine Routineprophylaxe mit Faktorkonzentraten erhielten, mussten innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss eine Therapie-Compliance von ≥ 80 % nachweisen. Patienten ohne Hemmkörper mit einer Bedarfsbehandlung mussten ≥ 6 akute Blutungsepisoden (spontan oder traumatisch) aufweisen, welche die Infusion von Gerinnungsfaktoren erforderte. Gleichzeitig mussten sich die Patienten dazu bereit erklären, ihre vorherige Behandlung in der Beobachtungsphase der Studie fortzusetzen.

Die Studie umfasst eine 6-monatige Beobachtungsphase, in der die Patienten die Therapie, die sie vor Studieneinschluss erhielten (Bedarfs- oder Routineprophylaxe), weiterführten. Anschließend folgte eine 12-monatige aktive Behandlungsphase mit Marstacimab. Nach einer Anfangsdosis von 300 mg erfolgt eine wöchentliche subkutane Applikation von 150 mg Marstacimab. Eine Erhöhung auf 300 mg ist für Patienten nach 6 Monaten möglich, die die Kriterien für eine Dosisescalation erfüllen.

Primäre Endpunkte der Studie sind die annualisierte Blutungsrate (ABR) behandelter Blutungen und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Das Studienende wird für Juni 2025 erwartet.

Das Studienprotokoll zu dieser Studie war zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Darüber hinaus ist unklar, ob ein Vorher-nachher-Vergleich mit der Faktor-VIII/IX-Prophylaxetherapie in der Beobachtungsphase aufgrund potenziell ungleicher Studienbedingungen (bspw. unterschiedliche Erhebungsintervalle) in der nicht interventionellen Beobachtungsphase und der interventionellen BASIS-Studie sinnvoll interpretierbar wäre. Zudem ist zu beachten, dass u. a. aufgrund methodischer Limitationen Unsicherheiten darüber bestehen können, ob die beobachteten Effekte nach Wechsel der Therapie tatsächlich auf die Intervention oder auf andere patientenindividuelle Faktoren zurückzuführen sind.

### **Studie B7841008 (BASIS KIDS)**

Die 1-armige Studie BASIS KIDS ist eine multizentrische Studie, in die männliche Patienten unter 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität  $< 1\%$ ) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität  $\leq 2\%$ ) mit oder ohne Hemmkörper eingeschlossen werden. Zunächst wird die Studie für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, danach für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren und zuletzt für Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren geöffnet.

Für die Patienten müssen genaue Aufzeichnungen über alle Faktor-VIII-, Faktor-IX- oder Bypass-Infusionen und Blutungsereignisse für mindestens 1 Jahr vor Studieneintritt vorliegen. Patienten ohne Hemmkörper müssen für  $\geq 12$  Monate vor Studienbeginn eine stabile Routineprophylaxe mit  $\geq 50$  Expositionstagen erhalten haben und eine  $> 80\%$  Compliance vorweisen.

Die Studie umfasst eine Screeningphase von etwa 1 Monat, eine Behandlungsphase über 12 Monate und eine Follow-up-Phase von 1 Monat. Während der Behandlungsphase wird allen Patienten 1-mal wöchentlich Marstacimab subkutan appliziert.

Primäre Endpunkte der Studie sind die ABR behandelter Blutungen und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Das Studienende wird für September 2028 erwartet.

Das Studienprotokoll zu dieser Studie war zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Auch ein Vorher-nachher-Vergleich mit der Faktor-VIII/IX-Prophylaxetherapie in der oben genannten Beobachtungsphase, wäre in der vorliegenden Datenlage aufgrund ungleicher Studienbedingungen (bspw. unterschiedliche Erhebungsintervalle) in der nicht interventionellen Beobachtungsphase und der interventionellen BASIS-KIDS-Studie nicht sinnvoll interpretierbar.

### **Studie B7841007**

Die Studie B7841007 ist eine Extensionsstudie und dient der Langzeitnachbeobachtung von Patienten mit Hämophilie A oder B, die im Rahmen der interventionellen Studien B7841005 (BASIS) oder B7841008 (BASIS KIDS) mit Marstacimab behandelt wurden. Die Patienten mussten zum Einschluss in die Studie die vorherigen Studien erfolgreich abgeschlossen haben, d. h. die Studien durften nicht vorzeitig abgebrochen worden sein. Bis zu 7 Jahre werden unter anderem spezifische UEs (z. B. thromboembolische Ereignisse, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktische Reaktionen), die ABR und SUEs erhoben. Das Studienende wird für Juli 2030 erwartet.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zu der geplanten Studie nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

### **Abgeschlossene Datenerhebungen**

#### **Studie B7841002**

In die 1-armige Studie B7841002 wurden 27 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper eingeschlossen. Die Patienten mussten zuvor eine Bedarfsbehandlung erhalten haben und in den 6 Monaten vor dem Screening mindestens 6 akute Blutungsepisoden aufweisen.

Je nach Hemmkörperstatus erhielten die Patienten in 4 Kohorten unterschiedliche Dosierungen von Marstacimab, welche 1-mal wöchentlich subkutan appliziert wurde (ohne Hemmkörper: 300 mg, 1-mal 300 mg-Anfangsdosis und nachfolgend 150 mg-Dosen oder 450 mg; mit Hemmkörpern: 300 mg). Die Patienten wurden insgesamt 85 Tage mit Marstacimab behandelt und für 1 Monat nachbeobachtet. Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten in die Studie B7841003 eingeschlossen werden.

Geplante Endpunkte waren unter anderem UEs, Endpunkte zur Pharmakokinetik und die ABR als Wirksamkeitsendpunkt. Die Studie lief von März 2017 bis Dezember 2018.

Die Studie umfasst ausschließlich Patienten mit einer vorherigen Bedarfsbehandlung, welche nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebietes sind. Zusätzlich ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

#### **Studie B7841003**

In die 1-armige Studie B7841003 wurden 18 erwachsene Patienten aus der Studie B7841002 und 2 weitere erwachsene Patienten neu eingeschlossen. Die Hämophilie-Patienten (Faktoraktivität  $\leq 1$  %) mit oder ohne Hemmkörper mussten zuvor eine Bedarfsbehandlung

erhalten haben und in den 6 Monaten vor dem Screening mindestens 6 akute Blutungsepisoden aufweisen.

Patienten, welche in der vorherigen Studie 300 mg Marstacimab erhielten, führten die Behandlung fort. Patienten, die andere Dosierungen erhielten oder neu eingeschlossen wurden, bekamen eine 1-malige Anfangsdosis von 300 mg und nachfolgend 150 mg Marstacimab. Die Patienten wurden insgesamt 365 Tage mit Marstacimab behandelt und für 1 Monat nachbeobachtet.

Geplante Endpunkte waren unter anderem UEs und die ABR als Wirksamkeitsendpunkt. Die Studie lief von Mai 2018 bis August 2020.

Die Studie umfasst ausschließlich Patienten mit einer vorherigen Bedarfsbehandlung, welche nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebietes sind. Zusätzlich ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

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

Zusammenfassend wurden 3 laufende und 2 abgeschlossene Datenerhebungen identifiziert.

Alle genannten Studien sind nicht vergleichend angelegt und somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, sodass diese Studien keine geeignete Datenquelle für die AbD darstellen.

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

### **5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD

zu Marstacimab zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

### 5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern zum einen das Rechercheergebnis des IQWiG-Auftrags I23-06 zu Fidanacogen Elaparvovec (Hämophilie B; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern) [4] herangezogen. Zum anderen wurde eine Suche nach Indikationsregistern für Hämophilie A durchgeführt. Die dort identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 27.06.2023 bzw. am 26.06.2024) wurden dahin gehend geprüft, ob sie sich gemäß Einschlusskriterien als primäre Datenquelle für die AbD zu Marstacimab eignen. Die Dokumentation der Informationsbeschaffung für Hämophilie A findet sich in Anhang A und Anhang B.

Durch die Suche wurden 6 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation Hämophilie A und / oder Hämophilie B eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
<b>Identifizierte Indikationsregister</b>			
DHR	ja [27-30]	nein	ja [11,31]
EUHASS	ja [32-34]	nein	ja [35-38]
GEPHARD	ja [39]	ja [40,41]	ja [42,43]
PedNet Registry	ja [44]	ja [45]	ja [46-49]
<b>Register ohne Zentrum in Deutschland</b>			
WBDR	nein	ja [50]	ja [51-53]
WFH GTR	ja [54]	ja [55]	ja [56-58]
DHR: Deutsches Hämophilieregister; EUHASS: European Haemophilia Safety Surveillance; GEPHARD: German Pediatric Hemophilia Research Database; PedNet: Pediatric Network on haemophilia management; WBDR: World Bleeding Disorders Registry; WFH GTR: World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry			

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

### 5.4.2 Charakterisierung der Register

#### Deutsches Hämophilieregister (DHR)

Das DHR ist ein Indikationsregister und seit 2008 aktiv. Es ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (DHG), der

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH), der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V. (IGH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [59]. Behandelnde Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich dazu verpflichtet, Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, von Willebrand Syndrom oder Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI oder XIII an das DHR zu melden [60]. Bis zum Jahr 2019 sollten durch das DHR vor allem Informationen zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen erfasst werden. Durch die überarbeiteten Leitlinien zur klinischen Prüfung von rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII- und Faktor-IX-Produkten der EMA [61,62] und der folgenden Novellierung des Transfusionsgesetzes (TFG) im Jahr 2019 wurden umfangreiche Anpassungen am Datensatz des DHR vorgenommen. Ziel war dabei u. a., eine Zusammenführung verschiedener Registerdaten zu vereinfachen und durch umfassendere Datensätze die Registerdaten auch für die Forschung zu nutzen [27].

Es gibt 2 Arten der Datenmeldung an das Register, die Sammelmeldung und die erweiterte Datenmeldung (Einzelmeldung). Liegt kein Einverständnis der Patienten zur erweiterten Datenmeldung vor, melden Ärztinnen und Ärzte aggregierte Daten zu Patientenzahlen (differenziert nach Schweregrad der Erkrankung und Altersgruppen) und Verbrauch an Gerinnungspräparaten 1-mal jährlich (spätestens bis zum 01.07. des Folgejahres) über eine Sammelmeldung [63]. Liegt eine Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten zur Einzelmeldung vor, werden erweiterte Daten zur Therapie, Diagnose und medizinisch relevanten Ereignissen in pseudonymisierter Form erfasst. Die Meldung von Ereignissen kann in diesem Fall bei Bedarf erfolgen, mindestens jedoch 1-mal jährlich entsprechend den gesetzlichen Vorgaben [63-65].

Im Jahr 2021 meldeten 137 Einrichtungen Daten zu insgesamt 17 036 Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen im Register, von denen für 2 993 Patientinnen und Patienten (18 %) Daten in Form von Einzelmeldungen vorlagen [11]. Insgesamt waren 4 873 Patienten mit Hämophilie A, davon 2 612 mit einer schweren Verlaufsform, und 926 Patienten mit Hämophilie B, davon 414 mit einer schweren und 197 mit einer moderaten Verlaufsform, gemeldet [11]. Bei 89 Erwachsenen und 67 Kindern/Jugendlichen mit Hämophilie A wurden Faktor-VIII-Hemmkörper und bei 5 Erwachsenen und 2 Kindern/Jugendlichen mit Hämophilie B Faktor-IX-Hemmkörper nachgewiesen (weitere Angaben zur für die Fragestellung der AbD relevanten Patientenpopulation finden sich in Abschnitt 5.5.2).

### **European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) System**

Das EUHASS-Register wurde 2008 durch die Executive Agency for Health and Consumers (EAHC) und 9 pharmazeutische Unternehmen gegründet [66]. Im EUHASS werden Patientinnen und Patienten mit Hämophilie und weiteren vererbaren Erkrankungen des Blutsystems in Europa registriert. Das Ziel des Registers ist die Sammlung von Sicherheitsdaten zu unterschiedlichen Therapieoptionen. Ereignisse, die in dem Register erfasst werden sollen,

sind unter anderem das Auftreten allergischer Reaktionen, infusionsbedingte Infektionen, die Entwicklung von Hemmkörpern unter der Therapie sowie das Auftreten von Thrombosen und anderen UEs [67]. Detaillierte Angaben zu Therapien und zum Krankheitsverlauf werden nicht dokumentiert.

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

Finanziert wird das Register derzeit durch verschiedene pUs, die Gerinnungsfaktor-Präparate produzieren bzw. vertreiben [66].

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

#### **German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD)**

Das GEPHARD ist seit Januar 2017 aktiv und wird von der Ständigen Kommission Pädiatrie unter der Schirmherrschaft der GTH betrieben. Es handelt sich hierbei um eine prospektive, multizentrische, nicht kontrollierte und nicht interventionelle Kohortenstudie, welche zum Ziel hat, die Versorgungssituation junger Betroffener mit Hämophilie in Deutschland zu erfassen und Fragen zur Behandlungsstrategie (zum Beispiel zur Vermeidung von Hemmkörpern oder Gelenkschäden) zu klären. Es erfolgt eine enge Zusammenarbeit mit dem PedNet-Register und dem DHR. Finanziert wird das Register durch verschiedene pUs [43].

In das Register werden Patienten von 0 bis 18 Jahre mit neu diagnostizierter Hämophilie A oder B und einer Faktorrestaktivität von < 1 % bis 25 % in Deutschland eingeschlossen. Patienten werden besonders über die ersten 100 Expositionstage nach Einnahme eines Gerinnungsmedikamentes beobachtet und folgende Angaben erhoben: Behandlung, Grund für die Behandlung, Art und Ort von Blutungen, diagnostische Bestätigung von Blutungen, verabreichte Faktorkonzentrate oder Behandlungen mit Wirkstoffalternativen zur klassischen Substitutionstherapie, Dosis und Ergebnisse von Hemmstofftests. Allerdings werden nur Daten erfasst, die in den jeweiligen Zentren im Rahmen von Routinevorstellungen ohnehin erhoben werden. Nach den ersten 100 Expositionstagen werden die Patienten je nach Schweregrad der Hämophilie (definiert durch die Restaktivität) entweder 1-mal jährlich bei mittelschwerer und schwerer Hämophilie oder bei leichter Hämophilie mindestens alle 2 Jahre nachbeobachtet [39]. Der primäre Endpunkt der Kohortenstudie ist die Anzahl der Patienten mit Antikörperentwicklung gegen exogene Gerinnungsfaktoren. Darüber hinaus können beispielsweise Daten zum Gelenkstatus, der Lebensqualität und den Lebensumständen erhoben werden [43].

Zum Zeitpunkt Juni 2021 waren insgesamt 306 Betroffene von 39 Zentren in Deutschland in dem Register dokumentiert [39]. Die Datenerhebung für den primären Endpunkt ist bis Dezember 2027 vorgesehen. Das Studienende wird im Dezember 2028 erwartet [40].

Weitere Informationen zum GEPHARD wurden bei den Registerbetreibenden angefragt, zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag jedoch keine Rückmeldung vor. Somit kann die Eignung des Registers lediglich anhand öffentlich verfügbarer Informationen beurteilt werden.

### **Paediatric Network on haemophilia management (PedNet) Register**

Das PedNet startete 1996 als Zusammenarbeit von 22 Kinderärztinnen und -ärzten aus 16 europäischen Ländern. Es wurde initiiert, um eine Infrastruktur für die klinische Forschung zur Behandlung von Kindern mit Hämophilie zu schaffen. Die Forschungsfragen beschäftigen sich insbesondere mit den entscheidenden Faktoren der Hemmkörperentwicklung, den Nebenwirkungen der Behandlung und den Auswirkungen verschiedener Behandlungsschemata auf das langfristige Behandlungsergebnis. Dazu wurden verschiedene Arbeitsgruppen eingerichtet, die sich jeweils auf einen bestimmten Forschungsbereich fokussieren. Basierend auf dem Jahresbericht für das Jahr 2023 umfasst die PedNet-Studiengruppe 32 Behandlungszentren in 19 europäischen Ländern, einschließlich Kanada und Israel. Finanziert wird das Register durch verschiedene pUs [48].

Im Jahr 2003 wurde das PedNet-Register zur Erfassung aller neu diagnostizierten Kinder mit Hämophilie A oder B eingerichtet. Eingeschlossen werden Patienten jeglichen Schweregrades der Hämophilie A oder B (Faktorrestaktivität < 25 %), die ab dem 01.01.2000 geboren wurden und deren Behandlung in einem der teilnehmenden Zentren erfolgt [45]. Es müssen vollständige Aufzeichnungen zur Behandlung und zu Blutungen vorliegen.

Die Daten werden über elektronische Case Report Forms (eCRF) erhoben und es werden unter anderem Angaben zu Kerndatenelementen wie Patienten- und Krankheitsdaten, Komorbiditäten, Behandlung der Hämophilie sowie krankheits- oder behandlungsspezifische UEs von besonderem Interesse von der Geburt bis zum 18. Lebensjahr dokumentiert [47]. Mithilfe externer Monitore werden 100 % der Baseline-Daten sowie mindestens 10 % der Follow-up-Daten überprüft. Daten zu Baseline umfassen beispielsweise Typ und Schweregrad der Hämophilie, Vorliegen einer Mutation sowie Datum und Grund der Diagnose. In den ersten 50 Expositionstagen werden insbesondere detaillierte Informationen zur eingesetzten Behandlung, ggf. auftretenden Blutungen und Hemmkörpern dokumentiert [47]. Danach werden alle Patienten 1-mal im Jahr hinsichtlich der erfolgten Behandlung und aller ggf. auftretenden Blutungen nachbeobachtet [47].

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gelenkstatus werden über validierte Instrumente (z. B. Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire [Haemo-QoL] und Haemophilia Joint Health Score [HJHS]) dokumentiert, wenn die Daten routinemäßig in

den jeweiligen Zentren erhoben werden [47]. Bis zum 01.01.2024 wurden 2886 unbehandelte Kinder mit Hämophilie A oder B in das Register eingeschlossen. Davon wiesen 1557 Patienten eine schwere Hämophilie A und 232 Patienten eine schwere Hämophilie B auf. Insgesamt wurden 395/2886 (14 %) der Patienten in teilnehmenden Zentren in Deutschland behandelt [49].

Weitere Informationen zum PedNet-Register wurden bei den Registerbetreibenden angefragt, zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag jedoch keine Rückmeldung vor. Somit kann die Eignung des Registers lediglich anhand öffentlich verfügbarer Informationen beurteilt werden.

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

##### **5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register**

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreibenden des DHR kontaktiert und gebeten den bereits für das AbD-Konzept zu Fidanacogen Elaparvovec (A23-97) beantworteten Fragebogen zu aktualisieren. Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Da bis zur Fertigstellung des Konzepts seitens der Registerbetreibenden des GEPHARD und des PedNet keine Rückmeldung erfolgte, wurde zur Eignungsprüfung der Register lediglich auf die öffentlich verfügbaren Informationen zurückgegriffen.

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

##### **5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register**

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [2]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Marstacimab ist. In Anhang D ist jeweils eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für die einzelnen Register dargestellt.

## **Deutsches Hämophileregister (DHR)**

Das DHR wurde bereits in den AbD-Konzepten zu den Wirkstoffen Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A) [68] und Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) [69] identifiziert und als potenziell geeignete primäre Datenquelle für eine AbD nach § 35a SGB V eingeschätzt. In den Konzepten wurde beschrieben, dass vor dem Start einer AbD wesentliche Anpassungen an dem Register erforderlich sind.

Während der Erstellung des vorliegenden AbD-Konzepts zu Marstacimab hat der G-BA mit Beschluss vom 18.07.2024 zu den AbDs von Valoctocogen Roxaparvovec [70,71] und Etranacogen Dezaparvovec [72,73] die für die AbD notwendige Erweiterung des Datensatzes bzw. die Behebung bestehender Limitationen des DHR als mehrheitlich umgesetzt eingeschätzt und den Start der AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec für August 2024 festgelegt.

Der vollständig überarbeitete Datensatz DHR 2.0 vom Januar 2024 ist auf der Webseite des PEI verfügbar [65]. Wesentliche für die genannten AbDs erforderliche Anpassungen am Datensatz sind hier jedoch noch nicht umfasst. Der Lenkungsausschuss des DHR hat jedoch Änderungen und Erweiterungen des DHR-Datensatzes aufgrund der Erfordernisse durch die AbD beschlossen (siehe Protokoll vom 27.11.2023 [74]). Konkrete Informationen zu den geplanten Anpassungen finden sich im vorliegenden Protokoll zwar nicht, wurden aber im Zuge der Prüfung der Studienunterlagen durch das IQWiG für die AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec vorgelegt und bezogen auf die Anforderungen der AbD berücksichtigt und beschrieben (siehe Addenda [75,76]).

Im Folgenden wird das DHR zunächst auf Basis des beantworteten Fragebogens bezogen auf den aktuellen Stand des Registers beschrieben (Datensatz DHR 2.0). Anschließend werden die vom DHR Lenkungsausschuss beschlossenen und für die AbD relevanten Anpassungen im DHR, die im Kontext der aktuellen Beschlüsse zu den AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec diskutiert und berücksichtigt wurden, dargestellt.

Der Datensatz des DHR wurde 2019 umfassend unter Berücksichtigung des von der EMA empfohlenen Basisdatensatzes [61,62] zur Harmonisierung der Daten aus europäischen Hämophileregistern überarbeitet [27]. Durch die Anpassung des TFG sollte das DHR neben Daten zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit vererbaren Gerinnungsstörungen auch Daten zur Forschung bereitstellen können.

Im DHR-Datensatz können die Art der Gerinnungsstörung, die Schwere der Erkrankung sowie das Vorliegen von Hemmkörpern gegen Faktor VIII bzw. IX dokumentiert werden. Angaben zur Therapie werden im Register erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe ist über Angaben zur Krankheitsschwere, Hemmkörpern und der Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Prophylaxetherapie möglich. Verbrauchsdaten zu Faktor-VIII/IX-Präparaten,

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

Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. Die Datenerhebung erfolgt longitudinal, und wichtige Verlaufsparemeter wie Blutungsereignisse und Angaben zum Gelenkstatus über Gelenkscores können dokumentiert werden. Bei behandelten Blutungsereignissen ist die Lokalisierung, Seite der Blutung sowie der Schweregrad verpflichtend zu dokumentieren [65]. Die Dokumentation der Gelenkscores erfolgt optional (siehe Anhang C). Die Zeitpunkte für die Datenerhebungen des erweiterten Datensatzes im Zuge der Einzelmeldung sind derzeit nicht einheitlich und eine Meldung kann von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten je nach Bedarf, mindestens jedoch 1-mal jährlich zum Jahresende bzw. zum 01.07. des Folgejahres, durchgeführt werden. Prozess- und Definitionsänderungen werden in versionierten Transferfiles dokumentiert.

Die Datenweitergabe und entsprechende Auswertungen durch Dritte werden in der Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (DHRV) gesetzlich geregelt [77]. Nach erfolgter Antragsstellung der Anfragenden entscheidet das PEI innerhalb von 3 Monaten (Fristverlängerungen um jeweils 1 Monat sind bei z. B. unvollständig eingereichten Unterlagen möglich) über den Datenexport. Nach der Genehmigung stellt die Geschäftsstelle des DHR die entsprechenden Daten zur Verfügung (siehe Anhang C). Die mittelfristige Finanzierung des Registers wird im derzeitigen Umfang als gesichert angegeben.

### ***Beschreibung von Limitationen und Anpassungsbedarf auf Basis der aktuellen Version des DHR***

#### *Vollzähligkeit*

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

Die Registerbetreibenden geben in ihrem Fragebogen an, dass seit dem Inkrafttreten von DHR 2.0 in 2019 insgesamt 1046 Erwachsene und 199 Jugendliche mit schwerer Hämophilie A sowie 227 Erwachsene und 33 Jugendliche mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B im Jahr 2022 in Einzelmeldung erfasst wurden (siehe Anhang C). Darüber hinaus wurden 863 Hämophilie-A- und 236 Hämophilie-B-Patienten in Sammelmeldung erfasst. Angaben zur Anzahl jugendlicher Patienten ( $\geq 12$  Jahre), welche in Sammelmeldung erfasst wurden, liegen

nicht vor. Ausgehend davon müssen diejenigen Patienten abgezogen werden, die Hemmkörper aufweisen und bisher lediglich eine Bedarfsbehandlung erhalten. Von den in Einzelmeldung dokumentierten Patienten wiesen insgesamt 15 erwachsene und 7 jugendliche Patienten mit schwerer Hämophilie A Faktor-VIII- und 1 erwachsener Patient mit Hämophilie B Faktor-IX-Hemmkörper auf. Bezogen auf die jeweilige Anzahl der Einzelmeldungen geben die Registerbetreibenden an, dass 94 % der Patienten mit einer schweren Hämophilie A, 95 % mit einer schweren Hämophilie B und 56 % mit einer mittelschweren Hämophilie B prophylaktisch behandelt werden (siehe Anhang C).

Für das Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie A liegen somit circa 1150 Patienten ohne Hemmkörper als Einzelmeldung im DHR vor, welche eine Prophylaxetherapie erhalten. Für das Anwendungsgebiet der mittelschweren oder schweren Hämophilie B kann die Patientenzahl nicht abgeschätzt werden, da keine getrennten Patientenzahlen nach dem Schweregrad vorliegen, sich der Anteil an Patienten unter Prophylaxetherapie aber deutlich zwischen den Schweregraden unterscheidet. Folglich ist unklar, wie viele Patienten im DHR für die Fragestellung der AbD zu den Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B derzeit in Einzelmeldung vorliegen.

#### *Verpflichtend zu dokumentierende Angaben im Register*

Um einerseits die relevante Patientenpopulation für die AbD abzugrenzen und andererseits eine ausreichende Vollständigkeit in Bezug auf die zu erhebenden Endpunkte zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass Angaben zu allen Ein- und Ausschlusskriterien, zu allen Patientencharakteristika sowie zu den relevanten Endpunkten und Confoundern verpflichtend im DHR dokumentiert werden. Die per Gesetz verpflichtende Datenmeldung umfasst grundsätzlich Angaben zur Behandlung [63].

Für die AbD ist sicherzustellen, dass die für die AbD relevanten Daten verpflichtend erfasst werden. Für Daten, die nicht im DHR erfasst werden können, muss sichergestellt werden, dass die Daten auf andere Weise (z. B. in einer anderen Datenplattform oder über eine studienindividuelle Datenerhebung) erfasst werden und für die Auswertung mit den Daten aus dem DHR zusammengeführt werden.

#### *Einheitliche Meldezeitpunkte*

Die gesetzliche Meldung an das DHR umfasst die 1-mal jährliche Meldung. Dies gilt unabhängig davon, ob die Daten als Sammel- oder Einzelmeldung erfasst werden. Bei Bedarf kann auch eine häufigere Dokumentation der Daten für eine Einzelmeldung erfolgen. Diese Zeitpunkte sind derzeit jedoch nicht vereinheitlicht und variieren daher zwischen den Meldenden. Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es jedoch notwendig, die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und

damit in standardisierten Intervallen, erfolgen. Eine Meldeverzögerung von 1 Jahr ist prinzipiell ungeeignet für eine zeitnahe Auswertung der Registerdaten zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

#### *Erhebung der Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gelenkfunktion), Erhebungszeitpunkte*

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden entsprechend den bislang zur Verfügung stehenden Dokumenten derzeit nicht im DHR erhoben. Die Erhebung der Gelenkfunktion kann im DHR optional beispielsweise über den HJHS erfolgen. Diese Endpunkte sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jedoch von großer Bedeutung. Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PROs), beispielsweise zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Blutungsereignissen sowie zu Schmerzen wird in der vorliegenden Indikation darüber hinaus für den Vergleich unterschiedlicher Therapien als wichtig beschrieben [9,78]. Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass generell PRO-Fragebogen im DHR angeboten werden können und die Erfassung bestimmter PROs für die demnächst startenden AbDs geplant – aber noch nicht umgesetzt – ist (siehe Anhang C).

Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren in der AbD zu Marstacimab sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls dargelegt werden.

Darüber hinaus stellt beispielsweise der HJHS ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung der Gelenkfunktion bei Patienten mit Hämophilie dar [79,80], das bereits im DHR erfasst wird. Das Instrument wurde bereits in den vom G-BA geforderten AbDs akzeptiert.

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

#### *Erhebung unerwünschter Ereignisse (UEs)*

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

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das DHR um die standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Im Hinblick auf die geplante AbD zu Marstacimab gehören dazu Gesamtraten schwerwiegender UEs (SUEs) sowie definierte spezifische UEs, wie z. B. das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Die spezifischen UEs sollten sowohl Marstacimab als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII/IX-

Präparate bzw. Emicizumab adressieren und idealerweise mittels Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert werden.

#### *Erhebung von Confoundern*

Im DHR werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden Alter, Körpergewicht, Blutungsdauer und -häufigkeit, Therapieanlass, Komorbiditäten, Familienhistorie sowie medizinisch relevante Ereignisse berücksichtigt (siehe Anhang C). Die Identifikation der Confounder erfolgte nach Angaben der Registerbetreibenden systematisch unter Verweis auf die Publikation von Duda 2020 [27].

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

Duda 2020 beschreiben die systematische Entwicklung eines Kerndatensatzes in Anlehnung an die regulatorischen Voraussetzungen der EMA sowie zur vereinfachten Harmonisierung der Daten mit anderen Registern. Ob in diesem Zusammenhang auch für die vorliegende AbD relevante Confounder systematisch identifiziert und bereits vollständig in diesem neuen, erweiterten Datensatz erfasst sind, geht aus den Angaben der Registerbetreibenden nicht hervor. Es erscheint daher erforderlich, vorab im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung eines Expertenpanels zu klären, ob weitere Confounder für die Fragestellung des Vergleichs von Marstacimab und rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten in der für die AbD relevanten Fragestellung von Bedeutung sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [2,81].

#### *Sicherstellung der Richtigkeit der Daten*

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im DHR derzeit IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen sowie ein regelmäßiges Monitoring von Stichproben durchgeführt. Regelmäßige Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung werden angeboten (siehe Anhang C). Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [2].

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

Für die AbD wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [2]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Studienprotokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine

Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

### ***Vom Lenkungsausschuss des DHR bereits genehmigte, aber noch nicht umgesetzte Anpassungen im DHR***

Wie in den Addenda zur Prüfung der Studienunterlagen zu den AbDs Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec beschrieben, sind Anpassungen im DHR vorgesehen, die insbesondere die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten, unerwünschten Ereignissen, die Dokumentation der Teilnahme an der AbD im Register und die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten betreffen:

- Es werden zukünftig folgende PROs in einem gesonderten Modul abgefragt:  
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität soll mit dem Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A) und Schmerzen mit dem Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben werden.
- Die Erhebung unerwünschter Ereignisse wird zukünftig um spezifische Ereignisse wie maligne Neubildungen, Autoimmunerkrankungen, sensorische Parästhesien, Infusions- oder Hypersensitivitätsreaktionen, Komplikationen bei Immunsuppression, erhöhter Blutdruck und Osteoporose erweitert. Zudem erfolgt eine umfassendere Erhebung von Lebererkrankungen. Darüber hinaus werden relevante Ereignisse mit schwerwiegenden Konsequenzen (Hospitalisierung oder Tod) erhoben.
- Die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wird zukünftig über die Einführung einer Monitorrolle mit entsprechenden Funktionen im Register ermöglicht.

### ***Fazit zu den Anpassungen im DHR***

Durch die im DHR geplanten Änderungen werden die für die Durchführung einer AbD notwendigen Anpassungen als mehrheitlich umgesetzt eingeschätzt. Dennoch verbleibt weiterer Anpassungsbedarf. Beispielsweise sollte für Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Jugendlichen ab 12 Jahren ein für diese Altersgruppe geeignetes PRO-Instrument in das PRO-Modul aufgenommen werden. Für die Erhebung der spezifischen UE sollten jeweils präzise Definitionen hinterlegt werden, vorzugsweise auf Basis von MedDRA-Codierungen.

### **German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD)**

Für das GEPHARD besteht – im Gegensatz zum DHR – keine gesetzliche Meldeverpflichtung, daher ist nicht von einer Vollzähligkeit der Patienten im GEPHARD auszugehen. Zudem werden die Patienten laut Homepage lediglich bis zum 18. Lebensjahr begleitet, sodass das Register nur einen Teil der vorliegenden Fragestellung der AbD abdecken könnte. Es ist unklar, inwiefern die Patienten danach weiterbeobachtet werden. Zudem ist die weitere Laufzeit der

Kohortenstudie über das erwartete Studienende 2028 hinaus unklar. Basierend auf den zur Verfügung stehenden, öffentlichen Informationen eignet sich das GEPHARD nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD zu Marstacimab.

### **PedNet-Register**

Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht ist davon auszugehen, dass jugendliche Patienten aus Deutschland bereits über das DHR erfasst sind. Die Patienten werden laut Registerprotokoll bis zum 18. Lebensjahr begleitet, sodass das Register nur einen Teil der vorliegenden Fragestellung der AbD abdecken könnte. Somit eignet sich auch das PedNet-Register nicht als primäre Datenquelle für die AbD zu Marstacimab.

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

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

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

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Marstacimab soll für Patienten mit Hämophilie A mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab bzw. für Patienten mit Hämophilie B mit dem einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [2].

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

Bisher erfolgt keine systematische Erfassung von UEs oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im DHR, daher kommt für die AbD zu Marstacimab primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung infrage. Auch bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Das bedeutet, dass sowohl die Behandlung mit Marstacimab als auch die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten und

Emicizumab (nur für Hämophilie A) prinzipiell für alle in die AbD eingeschlossenen Patienten geeignet sein müssen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der G-BA bereits den Beschluss zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Valoctocogen Roxaparvovec [82] und Etranacogen Dezaparvovec [83] gefasst und diese zeitnah in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B starten. Darüber hinaus hat der G-BA für Fidanacogen Elaparvovec [84] ein weiteres Verfahren zur Forderung einer AbD in der Hämophilie B eingeleitet. Diese Populationen werden sich mit der Population von Marstacimab (bezogen auf Erwachsene) in weiten Teilen überlappen. Es ist davon auszugehen, dass die AbD zu Marstacimab allein im DHR nur dann realisierbar ist, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie für alle AbDs, die bereits über das DHR laufen, im Kontrollarm eingeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für das Anwendungsgebiet der Hämophilie B (siehe Abschnitt 5.5.2). Der Kontrollarm muss im vorliegenden Fall um jugendliche Patienten ergänzt werden. Sofern die AbD allein im DHR durchgeführt werden soll, ist es sinnvoll, die bereits zuvor in den AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) zu übernehmen.

### **5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

#### **Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Marstacimab ist das DHR die einzige bereits bestehende geeignete Datenquelle (siehe Abschnitt 5.4.3). Voraussetzung ist allerdings, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen sowie die vom DHR bereits geplanten Erweiterungen (bspw. Erweiterung des Datensatzes [PROs und UEs]) zeitnah umgesetzt werden und dass eine ausreichende Zahl an Patienten für die AbD zur Verfügung steht. Für Anpassungen, die im DHR nicht möglich sind, muss dennoch sichergestellt werden, dass die Daten, beispielsweise im Rahmen einer studienindividuellen Datenerhebung, erfasst werden.

#### **Einbindung weiterer Register**

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

### ***Datenerhebung und Datenauswertung***

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

Dies umfasst insbesondere

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

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [85]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragstellung(en) der AbD (Vergleich von Marstacimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Marstacimab) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog für prospektive Daten anzuwenden [86].

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

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

#### **Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

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

Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patienten (die notwendige Fallzahl) bzw. Ereignisse (die notwendige Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

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

In der vorliegenden Fragestellung handelt es sich um einen genetisch bedingten Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII bzw. IX. Durch die Therapie soll die durch den genetischen Mangel beeinträchtigte Blutgerinnung wieder verstärkt werden. Patienten mit schwerer Hämophilie A oder mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B haben ohne eine Prophylaxetherapie mit Faktor-VIII/IX-Präparaten ein hohes Risiko für spontane Blutungen. Insbesondere Gelenkblutungen treten bei Patienten mit schwerer Hämophilie häufig auf und gehen mit dem Risiko dauerhafter Gelenkveränderungen einher. Das primäre Therapieziel ist es, Blutungsfreiheit zu erreichen bzw. die Anzahl an Blutungen zu reduzieren [7,10].

Mittels Marstacimab soll die gerinnungshemmende Funktion von TFPI reduziert und dadurch die Blutgerinnung verstärkt werden. Gerade weil auch jugendliche Hämophilie-Patienten von der Fragestellung der AbD umfasst sind, ist es angesichts der im Anwendungsgebiet häufig auftretenden Gelenkblutungen und daraus resultierender Gelenkveränderungen sinnvoll, die Patienten in beiden Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 3 Jahre nach zu beobachten. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass die AbD zu Marstacimab allein im DHR nur dann realisierbar ist, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie, die in die bisher geforderten AbDs eingeschlossen werden, auch in die vorliegende AbD eingeschlossen werden. Daher ist es sinnvoll, die Dauer der Nachbeobachtung entsprechend zu den bereits geforderten AbDs im Anwendungsgebiet Hämophilie zu definieren und auch für die AbD zu Marstacimab auf mindestens 3 Jahre festzulegen.

### **Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf

verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [87]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

### ***Schätzungen zum Umfang der AbD***

Wie beschrieben, ist es das primäre Ziel der Behandlung, Blutungsfreiheit zu erreichen bzw. die Blutungsrate zu verringern. Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, ist daher grundsätzlich eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt der ABR für behandelte Blutungen für einen Vergleich von Marstacimab gegenüber der Vergleichstherapie vorgesehen.

### *Intervention*

In die beiden bereits abgeschlossenen Studien B7841002 und B7841003 wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche vor dem Screening eine Bedarfsbehandlung erhielten. Da diese Patienten nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebietes sind (siehe PICO-Schema in Tabelle 2), können aus diesen Ergebnissen keine relevanten Daten für die Schätzung zum Umfang der AbD abgeleitet werden.

Es liegen für Marstacimab jedoch erste vorläufige Ergebnisse der BASIS-Studie in Kongressbeiträgen [16-18] sowie einer Pressemitteilung [13] vor. In die Beobachtungsphase der Studie wurden 128 Patienten eingeschlossen, welche für 6 Monate ihre bisherige Therapie fortsetzen mussten. Insgesamt erhielten 91 der 128 eingeschlossenen Patienten vorher eine Routineprophylaxe. Nur diese Patienten entsprechen der vorliegenden Fragestellung. Im Median lag das Alter der eingeschlossenen Patienten unter Routineprophylaxe bei 31,0 Jahren (Min; Max: [13 Jahre; 66 Jahre]), 57 % der Patienten waren weiß und 41 % asiatisch. In der BASIS-Studie wurden 43 % dieser Patienten in Europa, 34 % in Asien und 23 % in Nordamerika oder im Nahen Osten behandelt. Als europäische Länder waren Bulgarien, Kroatien, Frankreich, Italien, Serbien und Spanien mit Zentren an der Studie beteiligt. Da die Rekrutierung in Deutschland vorzeitig beendet wurde, wurde kein Patient aus Deutschland in die Studie eingeschlossen. 83 dieser Patienten (72 schwere Hämophilie-A- und 19 mittelschwere bis schwere Hämophilie-B-Patienten ohne Hemmkörper) wurden anschließend für 12 Monate mit Marstacimab behandelt. In der Beobachtungsphase wiesen diese Patienten eine mittlere ABR von 7,85 (95 %-KI: [5,09; 10,61]) behandelte Blutungen/Jahr auf. In der aktiven Behandlungsphase betrug die mittlere Behandlungsdauer mit Marstacimab

11,6 Monate (Min; Max: [0,9 Monate; 12,8 Monate]) für diese Patienten, sie wiesen eine mittlere ABR von 5,08 (95 %-KI: [3,40; 6,77]) behandelte Blutungen/Jahr auf. Patienten, welche die aktive Behandlungsphase von 12 Monaten abgeschlossen haben, konnten in die Extensionsstudie wechseln. Insgesamt wechselten nur 58 Patienten in die Extensionsstudie. Die mittlere Behandlungsdauer mit Marstacimab in der Extensionsstudie umfasste für Patienten, die zuvor eine Routineprophylaxe erhalten hatten, weitere 6,5 Monate (Min; Max: [1,1 Monate; 16,1 Monate]) und die mittlere ABR für diese Patienten betrug 2,27 (95 %-KI: [1,40; 3,67]) behandelte Blutungen/Jahr.

Angaben dazu, wie sich die in der BASIS-Studie dokumentierten Ergebnisse (z. B. für die ABR) für Patienten unter Routineprophylaxe auf Patienten mit schwerer Hämophilie A bzw. mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B oder auf Jugendliche bzw. Erwachsene verteilen, liegen nicht vor.

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie*

Für den Endpunkt ABR ist aus den Übersichtsarbeiten von Miesbach 2019 [88] und Davis 2019 [89] ersichtlich, dass die ABRs der Vergleichstherapie in den verschiedenen Studien bei den Patienten von 0 bis > 4 reichen. Anhand der Angaben zu den Operationalisierungen aus den in den Übersichtsarbeiten untersuchten Studien wird davon ausgegangen, dass bei diesen ABRs behandelte Blutungen berücksichtigt wurden. In den AbD-Konzepten zu Valoctocogen Roxaparovec (Hämophilie A) [82] wurde eine ABR von 3,0 unter der Vergleichstherapie, zu Etranacogen Dezaparovec (Hämophilie B) [90] ABRs von 2,6 bis 3,6 unter der Vergleichstherapie angenommen.

#### *Schätzung zum Umfang der AbD anhand des Endpunkts ABR nicht sinnvoll interpretierbar*

Basierend auf den Annahmen aus vorherigen Hämophilie-Konzepten (ABR von 2,6 bis 3,6 unter Vergleichstherapie) sind die Daten bzw. Ergebnisse der BASIS-Studie bezogen auf den deutschen Versorgungskontext nicht sinnvoll interpretierbar. Bereits in der Beobachtungsphase, aber auch in der aktiven Behandlungsphase der BASIS-Studie liegt die ABR mit 7,85 bzw. 5,08 behandelte Blutungen/Jahr für Patienten unter Routineprophylaxe vergleichsweise hoch, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist. Auffällig ist die weitere Reduktion von 5,08 auf 2,27 behandelte Blutungen/Jahr nach nur 6 Behandlungsmonaten in der Extensionsstudie. Es ist unklar, wie diese Reduktion zustande kommt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Reduktion allein dadurch zu erklären ist, dass lediglich diejenigen Patienten, die besonders von Marstacimab profitieren, in die Extensionsstudie wechselten.

Mögliche Gründe für diese vergleichsweise hohe ABR könnten beispielsweise durch die Betrachtung anderer (schwerer betroffener) Patienten oder durch einen anderen Versorgungskontext in der BASIS Studie zustande kommen. Eine unzureichende Therapie-

Compliance ist als möglicher Grund jedoch nicht anzunehmen, da die Patienten unter Routineprophylaxe zum Einschluss in die Studie eine Compliance von  $\geq 80\%$  aufweisen mussten. Die Patienten mussten ihre bisherige Routineprophylaxe in der Beobachtungsphase der Studie fortsetzen. Angaben dazu, welche Wirkstoffe zur Routineprophylaxe eingesetzt wurden, wie lange die Patienten bereits ihre Diagnose haben oder eine Therapie erhalten, liegen nicht vor. Auch die demografischen Patientencharakteristika lassen keine Rückschlüsse bezogen auf die hohe ABR zu. Basierend auf den öffentlich zur Verfügung stehenden Informationen kann nicht abschließend geklärt werden, worauf die beschriebenen Unterschiede in der ABR letztlich zurückzuführen sind.

Zusammenfassend ist in der vorliegenden Datenkonstellation und den bestehenden Unsicherheiten in der Übertragbarkeit der Ergebnisse der BASIS Studie auf den deutschen Versorgungskontext eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt ABR nicht sinnvoll durchführbar.

Wie oben beschrieben, ist in der vorliegenden Indikation neben der Verringerung der Blutungsrate die Vermeidung krankheitsbedingter Symptome ein relevantes Therapieziel. In der vorliegenden Situation könnte somit für die orientierende Fallzahlschätzung auch ein anderer Endpunkt zur Morbidität oder ein Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugrunde gelegt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen für diese Endpunkte jedoch noch keine veröffentlichten Daten vor. Daher wird in der vorliegenden Situation insgesamt auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet. Grundsätzlich ergeben sich allein aus der Notwendigkeit für die Adjustierung für Confounder in der Auswertung die Anforderung einer Studiengröße von mindestens 100 Patienten. Bei einer Studiengröße von weniger als 100 Patienten kann in der Regel keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden.

#### *Patientenzahlen*

Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation keine orientierende Fallzahlschätzung durchgeführt werden kann, werden die potenziell zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet beschrieben, um die grundsätzliche Durchführbarkeit der AbD einzuordnen.

#### *Patientenzahlen für Hämophilie A (Fragestellung 1)*

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Emicizumab kommen in Deutschland circa 2000 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, für eine Routineprophylaxe infrage [91]. Hiervon sind jedoch noch Patienten unter 12 Jahre abzuziehen. Dieser Anteil kann nicht abgeschätzt werden. Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass seit dem Inkrafttreten von DHR 2.0 für das Jahr 2022 insgesamt 1031 Erwachsene und 192 Jugendliche ( $\geq 12$  Jahre) mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper in Einzelmeldung im DHR erfasst waren (siehe Anhang C). Darüber hinaus waren 827

erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper in Sammelmeldung dokumentiert. Zur Anzahl jugendlicher Patienten ( $\geq 12$  Jahre) in Sammelmeldung liegen keine Angaben vor. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit einer Routineprophylaxe (94 %) sind im vorliegenden Anwendungsgebiet im DHR ungefähr 1150 Patienten in Einzelmeldung dokumentiert. Darüber hinaus ist unklar, wie viele der in Sammelmeldung erfassten Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

#### Patientenzahlen für Hämophilie B (Fragestellung 2)

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Etranacogen Dezaparvovec gibt es in Deutschland circa 340 erwachsene Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Hemmkörper in ihrer Vorgeschichte [92]. Hierzu sind noch jugendliche Patienten ( $\geq 12$  Jahre) zu addieren. Dieser Anteil kann nicht abgeschätzt werden. Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass seit dem Inkrafttreten von DHR 2.0 für das Jahr 2022 insgesamt 226 Erwachsene und 33 Jugendliche ( $\geq 12$  Jahre) mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B ohne Hemmkörper in Einzelmeldung sowie 228 erwachsene Hämophilie-B-Patienten in Sammelmeldung im DHR erfasst waren (siehe Anhang C). Zur Anzahl jugendlicher Patienten ( $\geq 12$  Jahre) in Sammelmeldung liegen keine Angaben vor. Von den oben genannten Patientenzahlen sind jedoch noch diejenigen Patienten abzuziehen, die nicht in die Fragestellung der AbD fallen, da für sie keine Routineprophylaxe infrage kommt. Die Registerbetreibenden geben an, dass diese Angabe nur für die in Einzelmeldung gemeldeten Patienten möglich ist und 95 % der Patienten mit schwerer Hämophilie B und 56 % der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B prophylaktisch behandelt werden. Wie viele der genannten Patienten im DHR letztlich vom Anwendungsgebiet umfasst sein werden, ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht abschätzbar, da die Patientenzahlen nicht getrennt nach dem Schweregrad der Hämophilie B vorliegen. Darüber hinaus ist unklar, wie viele der in Sammelmeldung erfassten Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

#### Zusammenfassung Patientenzahlen

Für die Durchführbarkeit der AbD im DHR ist es erforderlich die Anzahl der Patienten, für die eine Einzelmeldung vorliegt, zu erhöhen.

Vor dem Hintergrund der bereits im Anwendungsgebiet der Hämophilie geforderten AbDs und unter Berücksichtigung der vorliegenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet ist es unabhängig vom Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung sinnvoll eine AbD durchzuführen. Diese würde aussagekräftige Ergebnisse für Marstacimab im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien generieren, die bestehende Evidenzlücke füllen und den therapeutischen Stellenwert gegenüber den Therapiealternativen klären.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass zeitnah AbDs in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B unter Nutzung des DHR als Primärregister starten (für detaillierte Informationen siehe Abschnitt 5.5.1.1). Dies kann den Aufwand für eine AbD zu Marstacimab verringern.

### **5.5.3 Auswertung der Daten**

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [2].

#### **Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)**

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Marstacimab soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [93]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

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

#### **Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder**

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [94-96],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,

- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert, z. B. anhand wissenschaftlicher Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

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

Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [2,81]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [81]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [97], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [98].

### **Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder**

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [2].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Marstacimab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores

gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.

- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [99]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [100].

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

Marstacimab soll anstelle von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten bzw. Emicizumab als Prophylaxetherapie eingesetzt werden.

Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden Fragestellung sind theoretisch 3 Ausgangsszenarien für die Patienten unter Marstacimab denkbar:

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

In der vorliegenden Indikation der schweren Hämophilie A bzw. der mittelschweren oder schweren B unter Berücksichtigung der Hinweise des G-BA ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der im Register dokumentierten relevanten Patienten eine Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten erhalten haben. Da die Patientenpopulation der AbD nur Patienten ab 12 Jahre umfasst, ist Szenario 1 zwar theoretisch denkbar, jedoch ist unklar, ob bzw. wie häufig Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A oder B, die vom Anwendungsgebiet umfasst sein werden, noch keine Prophylaxetherapie in ihrem bisherigen Behandlungsverlauf erhalten haben.

Durch die oben beschriebenen Szenarien wird es erforderlich sein, ein Verfahren zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts in der vergleichenden Datenerhebung zu etablieren, um das Risiko für das Auftreten von Ereignissen im Laufe der Beobachtungszeit für beide Arme anzugleichen. Dies betrifft insbesondere die oben beschriebenen Szenarien 2a und 2b. Ein solches Verfahren kann beispielsweise mittels Target Trial Emulation geplant werden [101]. Mögliche Probleme bei der Definition des Beobachtungsstarts sowie entsprechende Strategien zur Vermeidung der Verzerrungen und die dafür notwendigen Daten sind in der Literatur beschrieben, wie beispielsweise das Prevalent new User Design [102,103]. Ziel dieser Verfahren ist es, mögliche Verzerrungen durch eine falsche Wahl des Beobachtungsstarts zu reduzieren. Statistische Methoden zur Auswertung von Daten aus diesem Studiendesign berücksichtigen Daten, die vor dem Index-Datum liegen.

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

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

### ***Zuordnung zu den Behandlungsgruppen***

In den Fällen, in denen die Patienten im Rekrutierungszeitraum zunächst dem Vergleichsarm zugeordnet wurden, sollte eine Strategie im Sinne einer ITT-Auswertung verfolgt werden, wobei Patienten, die im Verlauf der Beobachtung von der Vergleichstherapie auf Marstacimab wechseln, unterschiedlich berücksichtigt werden, abhängig davon, wie lange sie bereits unter der Vergleichstherapie beobachtet wurden. Diejenigen Patienten, die bereits eine angemessen lange Zeit unter der Behandlung mit Faktor-VIII/IX-Präparaten bzw. Emicizumab beobachtet wurden, sodass bereits aussagekräftige Daten für die Vergleichsgruppe vorliegen (z. B. 2 Jahre bei einer geplanten Beobachtungszeit von 3 Jahren) und dann erst auf Marstacimab wechseln, sollten im Vergleichsarm ausgewertet und bis zum Studienende weiter beobachtet werden. Patienten, die nach einer kürzeren Zeit auf eine Behandlung mit

Marstacimab wechseln und für die noch eine angemessene Beobachtungszeit zu erwarten ist, sollten hingegen im Interventionsarm ausgewertet werden. Für diese Patienten stellt der Zeitpunkt des Wechsels den Beobachtungsstart für die AbD dar, wobei eine neue Erhebung der Baseline-Daten erforderlich ist. Die Beobachtungszeit unter Vergleichstherapie dieser Patienten wird für die AbD nicht berücksichtigt.

### **Berücksichtigung „historischer“ Daten zur Vergleichstherapie**

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

### **Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern**

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

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

## 6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Marstacimab hat folgende Komponenten:

### PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

	Fragestellung 1	Fragestellung 2
P(opulation)	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren
I(ntervention)	Marstacimab <sup>a</sup>	
C(omparison)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab <sup>a</sup>	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten <sup>a</sup>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Blutungen                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Blutungen</li> <li>- lebensbedrohliche Blutungen</li> <li>- Gelenkblutungen</li> <li>- behandelte Blutungen</li> </ul> </li> <li>▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bildung von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Hemmkörpern</li> <li>- thromboembolische Ereignisse</li> <li>- Hypersensitivitätsreaktionen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome</p>		

### Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Marstacimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Deutsche Hämophileregister kann als primäre Datenquelle für die AbD dienen. Voraussetzung hierfür ist die Umsetzung der vom DHR bereits geplanten Erweiterungen,

beispielsweise des Datensatzes (PROs und UEs) und weiterer Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification). Dennoch verbleibt weiterer Anpassungsbedarf. Dies betrifft unter anderem ein PRO-Instrument für Jugendliche ab 12 Jahren, die präzise Definition spezifischer UEs, eine Anpassung der Meldestruktur (einheitliche Meldezeitpunkte) sowie die Erhöhung der Patientenzahlen in Einzelmeldung.

- Die AbD zu Marstacimab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Darüber hinaus ist zu beachten, dass die AbDs zu Valoctocogen Roxaparvec und Etranacogen Dezaparvec zeitnah in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B starten. Die AbD zu Marstacimab ist allein im DHR nur dann realisierbar, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie für alle AbDs, die bereits über das DHR laufen, im Kontrollarm eingeschlossen werden. Der Kontrollarm muss im vorliegenden Fall um jugendliche Patienten ergänzt werden. Sofern die AbD allein im DHR durchgeführt werden soll, ist es sinnvoll, die bereits in der AbD zu Valoctocogen Roxaparvec und Etranacogen Dezaparvec verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) zu übernehmen.

#### **Dauer und Umfang der Datenerhebung**

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
  - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Datenkonstellation nicht sinnvoll durchführbar.
  - Allein aus den methodischen Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung ergibt sich, dass insgesamt mindestens 100 Patientinnen und Patienten pro Fragestellung eingeschlossen werden müssen.
  - Im vorliegenden Anwendungsgebiet schwere Hämophilie A sind circa 1150 Patienten im DHR in Einzelmeldung dokumentiert. In Sammelmeldung waren 827 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper erfasst. Im Anwendungsgebiet mittelschwere oder schwere Hämophilie B kann die vorhandene Patientenzahl in Einzelmeldung im DHR nicht abgeschätzt werden. Basierend auf dem Beschluss zu Etranacogen, welcher sich nur auf erwachsene Patienten bezieht, wird von einer Patientenzahl von circa 340 Patienten ausgegangen.

### **Auswertung der Datenerhebung**

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

### **Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung**

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen würden. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation aufgrund bestehender Unsicherheiten in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet werden muss, ist es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll eine AbD durchzuführen. Dies betrifft insbesondere auch die Klärung des therapeutischen Stellenwerts gegenüber Therapiealternativen.

### **Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie**

Der G-BA hat in der Indikation Hämophilie bereits Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für die Wirkstoffe Valoctocogen Roxaparvovec [82] und Etranacogen Dezaparvovec [83] beschlossen und für den Wirkstoff Fidanacogen Elaparvovec [84] eingeleitet. In der vorliegenden Situation ist auch die Durchführung einer AbD als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparate als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt werden. Zudem wäre dadurch eine einheitliche Datenerhebung mit bspw. einheitlichen Endpunktoptimalisierungen gewährleistet.

### **Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option**

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [104]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

## 7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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: 22.04.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-43\\_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung\\_rapid-report\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Marstacimab (Hämophilie A und B) [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6539/2024-04-04\\_AM-RL-XII\\_Einleitung-abD\\_Marstacimab\\_2023-AbD-010.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6539/2024-04-04_AM-RL-XII_Einleitung-abD_Marstacimab_2023-AbD-010.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fidanacogen Elaparvovec (Hämophilie B); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/i23-06\\_fidanacogen-elaparvovec\\_recherche-nach-indikationsregistern\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/i23-06_fidanacogen-elaparvovec_recherche-nach-indikationsregistern_v1-0.pdf).
5. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Minutes for the meeting on 06-09 November 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-06-09-november-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-06-09-november-2023_en.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Marstacimab (Hämophilie A und B) [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10364/2024-04-04\\_AM-RL-XII\\_Einleitung-abD\\_Marstacimab\\_2023-AbD-010\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10364/2024-04-04_AM-RL-XII_Einleitung-abD_Marstacimab_2023-AbD-010_TrG.pdf).
7. Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten. Hämophilie [online]. 2015 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://www.dhg.de/fileadmin/dokumente/sonderdrucke/Haemophilie.pdf>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report [online]. 2015 [Zugriff: 22.05.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-07\\_Rapid-Report\\_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf).

9. Aquino CC, Borg Debono V, Germini F et al. Outcomes for studies assessing the efficacy of hemostatic therapies in persons with congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2021; 27(2): 211-220. <https://doi.org/10.1111/hae.14247>.
10. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
11. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophileregister; Jahresbericht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 22.05.2024]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=2).
12. Pfizer Pharma. Rebalancing-Strategie: Anti-TFPI [online]. [Zugriff: 03.07.2024]. URL: <https://www.pfizerpro.de/therapiegebiete/haemophilie/therapien/rebalancing-strategie-anti-tfpi>.
13. Pfizer Pharma. Pfizer Press Release: Marstacimab Phase 3 Data Presented at ASH 2023 Demonstrate Significant Bleed Reduction in Hemophilia A and B [online]. 2023 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/marstacimab-phase-3-data-presented-ash-2023-demonstrate>.
14. Pfizer. Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Participants With Severe Hemophilia A or Moderately Severe to Severe Hemophilia B [online]. 2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792>.
15. Pfizer. An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A or B Patients With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis [online]. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003660-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003660-31).
16. Acharya S, Matino D, Mahlangu J et al. Marstacimab, an Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor, in Participants with Hemophilia A or B, with and without Inhibitors: An Integrated Analysis of Safety. *Blood* 2023; 142(Suppl 1): 3980.
17. Matino D, Acharya S, Palladino A et al. Efficacy and Safety of the Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Marstacimab in Participants with Severe Hemophilia without Inhibitors: Results from the Phase 3 Basis Trial. *Blood* 2023; 142(285). <https://doi.org/10.1182/blood-2023-181263>.

18. Acharya S, Matino D, Palladino A et al. Safety and Efficacy of the Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Marstacimab in Participants With Severe Hemophilia Without Inhibitors: Results From the Phase 3 BASIS Trial and Ongoing Long-Term Extension Study [online]. 2024 [Zugriff: 25.07.2024]. URL: [https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/5320a389-a9a2-4b24-9a04-0f1f1f012b9b/Acharya\\_P\\_THSNA2024.pdf](https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/5320a389-a9a2-4b24-9a04-0f1f1f012b9b/Acharya_P_THSNA2024.pdf).
19. Pfizer. A Clinical Trial of Study Medicine (Marstacimab) in Pediatric Patients With Hemophilia A or Hemophilia B (BASIS KIDS) [online]. 2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611801>.
20. Pfizer. Open-Label Extension Study of Marstacimab in Hemophilia Participants With or Without Inhibitors [online]. 2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145127>.
21. Pfizer. A Multicenter, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous or Intravenous Pf-06741086 in Subjects with severe hemophilia [online]. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001885-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27).
22. Pfizer. PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia [online]. 2019 [Zugriff: 30.04.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974855>.
23. Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol* 2023; 200(2): 229-239. <https://doi.org/10.1111/bjh.18420>.
24. Pfizer. A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability and Efficacy of Subcutaneous Pf-06741086 in Subjects with Severe Hemophilia [online]. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001255-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31).
25. Pfizer. PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia [online]. 2021 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03363321>.
26. Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J et al. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol* 2023; 200(2): 240-248. <https://doi.org/10.1111/bjh.18495>.
27. Duda H, Hesse J, Haschberger B et al. The German Hemophilia Registry: Growing with Its Tasks. *J Clin Med* 2020; 9(11). <https://doi.org/10.3390/jcm9113408>.
28. Haschberger B, Hesse J, Heiden M, Seitz R. Aufbau des Deutschen Hämophilieregisters. *Hamostaseologie* 2008; 28(Suppl 1): S12-S16.

29. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Dokumentation in der Hämophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hämophileregisters. *Hamostaseologie* 2010; 30(Suppl 1): S62-S64.
30. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. *Hamostaseologie* 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
31. Paul-Ehrlich-Institut. DHR-Service [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>.
32. Fischer K, Iorio A, Hollingsworth R et al. FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. *Haemophilia* 2016; 22(1): e36-38. <https://doi.org/10.1111/hae.12764>.
33. Fischer K, Lewandowski D, Marijke van den Berg H, Janssen MP. Validity of assessing inhibitor development in haemophilia PUPs using registry data: the EUHASS project. *Haemophilia* 2012; 18(3): e241-246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02687.x>.
34. Makris M, Calizzani G, Fischer K et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 2: S22-25. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70150-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70150-X).
35. European Association for Haemophilia and Allied Disorders. EUHASS newest annual report published [online]. 2018 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: <https://eahad.org/euhass-newest-annual-report-published/>.
36. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS [online]. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: <http://web.euhass.org/>.
37. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS; Working Protocol; Version 11 [unveröffentlicht]. 2021.
38. Makris M. EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) [online]. 2015 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-haemophilia-safety-surveillance-euhass-mike-makris\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-haemophilia-safety-surveillance-euhass-mike-makris_en.pdf).
39. Gephard Investigators. A Cross-sectional Analysis of Treatment in PUPs in 2021 in Germany - First Data from the GEPHARD Study Group. *Hamostaseologie* 2022; 42(S 01): S24-S31. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757552>.
40. Goethe University. German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD) [online]. 2021 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02912143>.
41. Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München. Deutsches Pädiatrisches Hämophilie Forschungs Register (German Pediatric Hemophilia Research Database) [online]. 2016 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00011101>.

42. Dobke J. German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD) Studie: Neu diagnostizierte Hämophilie [online]. 2020 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: <https://www.kinderblutkrankheiten.de/fachinformationen/studienportal/haematologische-studien-und-register/gephard-haemophilie/>.
43. Ständige Kommission Pädiatrie. German Pediatric Hemophilia Research Database; GEPHARD [online]. 2021 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: <https://gephard.de/>.
44. Fischer K, Ljung R, Platokouki H et al. Prospective observational cohort studies for studying rare diseases: the European PedNet Haemophilia Registry. Haemophilia 2014; 20(4): e280-286. <https://doi.org/10.1111/hae.12448>.
45. PedNet Haemophilia Research Foundation. The European Paediatric Network for Haemophilia Management ( PedNet Registry) (PedNet) [online]. 2020 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02979119>.
46. Ljung R. PedNet Registry; Workshop on registries EMA/CHMP/BPWP [online]. 2015 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-pednet-registry-rolf-ljung\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-pednet-registry-rolf-ljung_en.pdf).
47. PedNet Haemophilia Research Foundation. Protocol of the PedNet Haemophilia Registry Version 6.4 [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: <https://pednet.eu/wp-content/uploads/2023/01/Protocol-of-the-PedNet-Haemophilia-Registry-version-6.4.pdf>.
48. PedNET Haemophilia Research Foundation. PedNet [online]. [Zugriff: 13.06.2024]. URL: <https://pednet.eu/>.
49. PedNet Haemophilia Research Foundation. Annual report 2023; PedNet cohort studies [online]. 2024 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: [https://pednet.eu/wp-content/uploads/2024/03/PedNet-Annual-report-2023\\_DEF.pdf](https://pednet.eu/wp-content/uploads/2024/03/PedNet-Annual-report-2023_DEF.pdf).
50. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) [online]. 2020 [Zugriff: 22.05.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779>.
51. Coffin D, Pierce G, Baumann A. World Bleeding Disorders Registry (WBDR); protocol [online]. 2018 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/01/WBDR-Study-Protocol-Ethics.pdf>.
52. WBDR Steering Committee. WBDR Minimal and Extended Data Set [online]. 2019 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2021/12/WBDR-DataSets-July2019.pdf>.
53. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry; 2023 Data Report [online]. 2023 [Zugriff: 26.06.2024]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2452.pdf>.

54. Konkle B, Pierce G, Coffin D et al. Core data set on safety, efficacy, and durability of hemophilia gene therapy for a global registry: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2020; 18(11): 3074-3077. <https://doi.org/10.1111/jth.15023>.
55. World Federation of Hemophilia. The World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR) [online]. 2021 [Zugriff: 22.05.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883710>.
56. Coffin D, Konkle B, Pierce G. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry; protocol synopsis [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/02/WFH-GTR-protocol-synopsis.pdf>.
57. World Federation of Hemophilia. WFH Gene Therapy Registry: now live [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://wfh.org/article/wfh-gene-therapy-registry-now-live/>.
58. World Federation of Hemophilia. WFH Gene Therapy Registry; enhancing our knowledge of gene therapy and keeping patients safe [online]. [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/10/GTR-fact-sheet-EN.pdf>.
59. Paul-Ehrlich-Institut. Regulation; Meldung an das PEI: Beteiligte [online]. 2021 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: <https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>.
60. Deutsches Hämophileregister. FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophileregister (DHR) [online]. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-faqs.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-faqs.pdf?__blob=publicationFile&v=5).
61. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products; Draft [online]. 2018 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision_en.pdf).
62. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 2018 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf).
63. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) § 21 Koordiniertes Meldewesen [online]. [Zugriff: 22.04.2024]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/\\_21.html](http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/_21.html).
64. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) § 21a Deutsches Hämophileregister, Verordnungsermächtigung [online]. [Zugriff: 22.04.2024]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/\\_21a.html](http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/_21a.html).

65. Deutsches Hämophileregister. Gesamtdatensatz DHR 2.0 [online]. 2024 [Zugriff: 24.05.2024]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=12](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=12).
66. EUHASS. Funding [online]. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: <http://web.euhass.org/info/funding>.
67. EUHASS. Details of the EUHASS data collection and reporting system [online]. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: <http://web.euhass.org/info/methodology>.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2024]. 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).
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-83\\_etranacogen-dezaparvovec-haemophilie-b\\_abd-konzept\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-83_etranacogen-dezaparvovec-haemophilie-b_abd-konzept_v1-1.pdf).
70. 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 (Hämophilie A) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6724/2024-07-18\\_AM-RL-XII\\_Valoctocogen-Roxaparvovec\\_2020-AbD-002\\_Feststellung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6724/2024-07-18_AM-RL-XII_Valoctocogen-Roxaparvovec_2020-AbD-002_Feststellung.pdf).
71. 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 (Hämophilie A) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10661/2024-07-18\\_AM-RL-XII\\_Valoctocogen-Roxaparvovec\\_2020-AbD-002\\_Feststellung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10661/2024-07-18_AM-RL-XII_Valoctocogen-Roxaparvovec_2020-AbD-002_Feststellung_TrG.pdf).
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6726/2024-07-18\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvovec\\_2022-AbD-005\\_Feststellung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6726/2024-07-18_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_2022-AbD-005_Feststellung.pdf).

73. 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) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10665/2024-07-18\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparovec\\_2022-AbD-005\\_Feststellung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10665/2024-07-18_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparovec_2022-AbD-005_Feststellung_TrG.pdf).

74. Deutsches Hämophileregister. DHR – Lenkungsausschuss: Kurzfassung Ergebnisprotokoll, Montag 27.11.2023 (7. Sitzung) [online]. 2023 [Zugriff: d24.07.2024]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/protokolle/dhr-protokoll-ausschusssitzung-271123.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/protokolle/dhr-protokoll-ausschusssitzung-271123.pdf?__blob=publicationFile&v=2).

75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 4. Addendum zum Projekt A22-20 [online]. 2024 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-49>.

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

77. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (Hämophileregister-Verordnung - DHRV) [online]. [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/dhrv/BJNR074400019.html#BJNR074400019BJNG000400000>.

78. Manco-Johnson MJ, Warren BB, Buckner TW et al. Outcome measures in Haemophilia: Beyond ABR (Annualized Bleeding Rate). Haemophilia 2021; 27 Suppl 3: 87-95. <https://doi.org/10.1111/hae.14099>.

79. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63(2): 223-230. <https://doi.org/10.1002/acr.20353>.

80. St-Louis J, Abad A, Funk S et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. Res Pract Thromb Haemost 2022; 6(2): e12690. <https://doi.org/10.1002/rth2.12690>.

81. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
82. 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: 22.04.2024]. 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).
83. 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 Dezaparvovec (Hämophilie B);  
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6010/2023-05-12\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvovec\\_2022-AbD-005\\_Forderung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6010/2023-05-12_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_2022-AbD-005_Forderung_BAnz.pdf).
84. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Fidanacogen elaparvovec (Hämophilie B) [online]. 2023 [Zugriff: 20.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6207/2023-10-05\\_AM-RL-XII\\_Einleitung-AbD\\_Fidanacogen-elaparvovec\\_2023-AbD-006.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6207/2023-10-05_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Fidanacogen-elaparvovec_2023-AbD-006.pdf).
85. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
86. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
87. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
88. Miesbach W, Schwable J, Muller MM, Seifried E. Treatment Options in Hemophilia. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(47): 791-798. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0791>.

89. Davis J, Yan S, Matsushita T et al. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *J Med Econ* 2019; 22(10): 1014-1021.  
<https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1620246>.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0); 2. Addendum zum Projekt A22-83 [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-99>.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper) [online]. 2019 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05\\_AM-RL-XII\\_Emicizumab\\_D-426\\_Banz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05_AM-RL-XII_Emicizumab_D-426_Banz.pdf).
92. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) [online]. 2023 [Zugriff: 25.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6233/2023-10-19\\_AM-RL-XII\\_Etranacogen-Dezaparvovec\\_D-937\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6233/2023-10-19_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_D-937_BAnz.pdf).
93. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36.  
<https://doi.org/10.1002/sim.2739>.
94. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
95. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061.  
<https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.

96. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
97. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
98. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
99. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
100. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
101. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv254>.
102. 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>.
103. Suissa S, Moodie EE, Dell'Aniello S. Prevalent new-user cohort designs for comparative drug effect studies by time-conditional propensity scores. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(4): 459-468. <https://doi.org/10.1002/pds.4107>.
104. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
105. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

**Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung**

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
<b>Übersichten von Registern</b>		
Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland <a href="https://registersuche.bqs.de">https://registersuche.bqs.de</a>	26.06.2024	Suchbegriff: Hämophilie
Orphanet <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>	26.06.2024	Suchbegriff: Hämophilie
HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies <a href="https://catalogues.ema.europa.eu/">https://catalogues.ema.europa.eu/</a>	26.06.2024	Suchbegriff: haemophilia
IRDIRC <a href="https://irdirc.org/">https://irdirc.org/</a>	26.06.2024	Suchbegriff: haemophilia
<b>Ausgewählte Websites</b>		
Google <a href="https://www.google.de/">https://www.google.de/</a>	26.06.2024	Suchbegriffe: haemophilia a and registry
<b>Bibliografische Datenbanken</b>		
MEDLINE	11.04.2024	Suchstrategie siehe Anhang B.1
<b>Studienregister</b>		
ClinicalTrials.gov	24.06.2024	Suchstrategie siehe Anhang B.2
Deutsches Register Klinischer Studien	24.06.2024	Suchstrategie siehe Anhang B.2
HMA-EMA: Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency; IRDiRC: International Rare Diseases Research Consortium		

## Anhang B Suchstrategien

### B.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach Indikationsregistern

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 10, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [105] – High specificity strategy (adaptiert)

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

## B.2 Studienregister

### Suche nach Indikationsregistern

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

<b>Suchstrategie</b>
Haemophilia A [Condition/disease] / Study type: Patient registries

#### 2. *Deutsches Register Klinischer Studien*

Anbieter: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
D66
register AND hämophilie A

### Suche nach Studien zu Marstacimab

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

<b>Suchstrategie</b>
marstacimab* OR PF-06741086 OR (PF 06741086) OR PF06741086 [Other terms]

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
----------------------

marstacimab* OR PF-06741086 OR (PF 06741086) OR PF06741086
--

### **3. Clinical Trials Information System**

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

<b>Suchstrategie</b>
----------------------

marstacimab, PF-06741086, PF 06741086, PF06741086
---

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

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum DHR dargestellt.

## Fragebogen für Patientenregister

### Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Marstacimab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Marstacimab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html>.

### Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Eine umfassende Übersicht über die Veränderungen die das Neuaufsetzen des Deutschen Hämophilieregisters mit sich gebracht haben, u.a. welche Evaluationen und Harmonisierungen dem neuen Datensatz zugrunde liegen, zeigt folgende Publikation:

Duda et al.: The German Hemophilia Registry: Growing with its tasks. J. Clin. Med. 2020, 9, 3408; doi:10.3390/jcm9113408

[https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-publikation-journal-clinical-medicine-2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-publikation-journal-clinical-medicine-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=3)

Der Gesamtdatensatz des DHR ist auf der Homepage des DHR veröffentlicht: [www.pei.de/dhr](http://www.pei.de/dhr) im Bereich DHR-Service unter Informationsmaterial

## Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein  ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

Die interessierende Patientenpopulation ist definiert als „*Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren*“. Im DHR existieren zwei unterschiedliche Erfassungs- bzw. Meldeoptionen: Einzelmeldung und Sammelmeldung. In der Sammelmeldung geben Einrichtungen die Daten nur kumulativ ein. Dort werden derzeit unter Diagnose (z.B. Hämophilie B), zugeordnet zum Schweregrad der Hämophilie und Hemmkörperstatus, nur die Altersgruppen „Kinder und Jugendliche“ (0-18 Jahre) und „Erwachsene“ (19 Jahre und älter) unterschieden. Nur in der Einzelmeldung ist das Alter genauer bekannt. Eine Auswertung für die interessierende Patientenpopulation einschließlich der Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren ist somit nur für Daten aus der Einzelmeldung möglich.

2. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation in der Vergangenheit aufgetretene lebensbedrohliche Blutungen sowie wiederholte schwere Spontanblutungen klar abgrenzbar zu bspw. nicht lebensbedrohlichen Blutungen oder nicht spontan aufgetretenen Blutungen dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Eine Blutung wird innerhalb des Therapieformulars gemeldet als: Verdacht auf Blutung, spontane Blutung, traumatische Blutung oder Blutung, Ursache unbekannt. Es wird das verabreichte Präparat, sowie die verabreichte Dosis dokumentiert. Zur Blutung selbst wird die Lokalisierung erfasst, die Seite der Blutung, der Schweregrad (leicht, schwer, lebensbedrohlich, unbekannt), ob die Blutung durch einen Arzt bestätigt wurde und falls ja, mit welcher Methode (klinische Untersuchung, Ultraschall, MRT, sonstige)

3. Planen Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation die Dokumentation einer Therapie mit Marstacimab?

nein  noch nicht, aber geplant ab 2025\_\_

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien (Faktor-VIII/IX-Präparate oder Emicizumab) zur Therapie mit Marstacimab dokumentiert?

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

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf der Hämophilie A und / oder der Hämophilie B bereits erhalten haben?

nein                       ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Welche Angaben zur Therapie dokumentiert werden, ist dem [Gesamtdatensatz](#) des DHR (Seite 5-6) zu entnehmen.

6. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

nein                       ja

Die Wahl der Therapie obliegt der ärztlichen Person.

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen (z. B. Synovitis oder Hämophile Arthropathie) dokumentiert?

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

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten (insbesondere in Hinblick auf Faktor VIII- oder IX-Restaktivität, Hemmkörper gegen Faktor VIII oder Faktor IX und Leberstatus) dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Dokumentiert werden Faktor-Restaktivität, Hemmkörper gegen FVIII oder FIX und Höhe des Titers.

Im DHR wird demnächst für das Patientenkollektiv der AbD Genterapie der Bereich *Leberstatus* eingeführt. Abgesehen von freiwilligen Angaben zum HCV-Status und daraus resultierenden Leberveränderungen (möglich ab 2023) liegen retrospektiv keine Daten zum Leberstatus der Patientinnen und Patienten vor.

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

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

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Generell könnten im DHR PRO-Fragebögen angeboten werden. Die Erfassung bestimmter PROs für die demnächst startenden AbD ist geplant, aber noch nicht umgesetzt.

13. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

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

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Generell könnten im DHR PRO-Fragebögen angeboten werden. Die Erfassung bestimmter PROs für die demnächst startenden AbD ist geplant, aber noch nicht umgesetzt.

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein                       ja                       teilweise

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein                       ja

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen (z. B. Gelenkuntersuchungen) dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Der Gelenkscore kann erfasst werden, ist aber keine Pflichtangabe. Welche Angaben zum Gelenkscore erfasst werden, ist dem [Gesamtdatensatz](#), Seite 8, zu entnehmen.

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

nein                       ja                       teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe [Gesamtdatensatz](#), Seite 2

18. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

nein                       ja                       teilweise

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

Für welche Angaben exakte Datumswerte erfasst werden, ist dem [Gesamtdatensatz](#) zu entnehmen.

19. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

nein                       ja                       teilweise

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

Nur für Arzneimittel zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen bei Hämophilie.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

20. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

nein                                       ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z.B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

Im Register können Angaben zu medizinisch relevanten Ereignissen und weiteren Erkrankungen dokumentiert werden. Welche Angaben erfasst werden, ist dem [Gesamtdatensatz](#), Seite 7, zu entnehmen.

21. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Blutungsereignisse, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Daten, die mindestens jährlich erfasst werden, sind dem [Gesamtdatensatz](#), Seite 4-8, zu entnehmen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Meldeintervall und Meldefristen regelt das Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG), § 21 Koordiniertes Meldewesen: Die Meldungen haben nach Abschluss des Kalenderjahres, spätestens zum 1. Juli des folgenden Jahres, zu erfolgen. Der Zeitpunkt der Erhebung liegt im Ermessen der ärztlichen Person und kann auch in kürzeren Intervallen erfolgen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

[Transfusionsgesetz – TFG](#)

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

nein  ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

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

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Das DHR ist als Register darauf ausgelegt, die Behandlung und den Verlauf der Erkrankung eines Patienten lebenslang zu begleiten. Das Register erfasst diese Daten seit 2008.

25. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Wesentliche Confounder können erfasst werden, wie z.B., Alter, Körpergewicht, Blutungsdauer und -häufigkeit, Therapieanlass, Komorbiditäten, Familienhistorie, medizinisch relevante Ereignisse.

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

nein  ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

Bei der Festlegung der Parameter für das DHR erfolgte eine Harmonisierung mit bereits existierenden, weltweit operierenden Hämophileregistern (PedNet, FranceCoag, UKDOCS u.a.). Europäische Guidelinedokumente (Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products) sowie entsprechende Publikationen großer Registerstudien (u.a. RODIN) wurden als Grundlage für die Identifikation von Confoundern herangezogen. Eine genaue Beschreibung des Prozesses finden Sie in der Publikation von Duda et al., 2020.

---

<sup>1</sup> Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

## Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

27. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patientinnen und Patienten/Angehörige  
 Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen und Therapeuten  
 Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Die ärztliche Person, die den Patienten bzw. die Patientin dauerhaft behandelt ist meldepflichtig.

28. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- nein                       ja                       ja, als Anlage beigefügt / öffentlich  
 verfügbar unter folgender URL:

Auf den Internetseiten des DHR sind umfassende Informationen zum Register öffentlich verfügbar, wie z.B. der [Gesamtdatensatz](#) und das [Handbuch](#) im Bereich DHR-Service unter Informationsmaterial: <https://www.pei.de/dhr>

29. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- nein                       ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Grundlage der im Register angewandten Definitionen sind u.a. die europäische Guidelines (*Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products*, <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-scientific-guideline> und *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products*, <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products>) und die Definitionen des *Scientific and Standardization Committee (SSC)* der *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* (z.B.: *Blanchette et al., Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH, Journal of Thrombosis and Haemostasis, Volume 12, Issue 11 p. 1935-1939* (<https://doi.org/10.1111/jth.12672>))

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein                       ja, Datenplan                       ja, Kodierhandbuch                       ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

Auf den Internetseiten des DHR sind umfassende Informationen zum Register öffentlich verfügbar, wie z.B. der [Gesamtdatensatz](#) und das [Handbuch](#) im Bereich DHR-Service unter Informationsmaterial: <https://www.pei.de/dhr>

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

nein  ja

Bei der Festlegung der Parameter für das DHR erfolgte eine Harmonisierung mit bereits existierenden, weltweit operierenden Hämophileregistern (PedNet, FranceCoag, UKDOCS u.a.) und Europäischen Guideline-Dokumenten (EMA Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products).

32. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Den meldepflichtigen Einrichtungen werden regelmäßig virtuelle Schulungen in kleinem Rahmen flexibel und bei Bedarf angeboten.

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B in das Register?

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

Es besteht eine gesetzliche Meldepflicht nach § 21 TFG aller Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B.

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

nein  
 teilweise

ja

- Source Data Verification
- Registermonitoring durch externe Audits
- Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

Bei jeder Dateneingabe erfolgen IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen. Inkonsistenzen werden durch regelmäßiges Monitoring von Stichproben identifiziert und korrigiert.

35. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Seit der Umstellung auf die neue Software 2019 und der damit verbundenen Migration und Evaluation der Daten konnten keine wesentlichen Schwankungen der Datenqualität festgestellt werden. Auch in der neuen Software können Meldungen nur abgeschlossen werden, wenn die hinterlegten Plausibilitätsprüfungen erfüllt werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attributierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

nein  ja  teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Alle Veränderungen der Daten werden in der *History* dokumentiert.

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

nein  ja

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein  ja  teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Alle Änderungen werden in versionierten Transferfiles dokumentiert

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Das DHR ist das gemäß Transfusionsgesetz vorgegebene Patientenregister zur Erfassung von Gerinnungsstörungen und somit wissenschaftlich unabhängig.

Die Geschäftsstelle des DHR ist beim Paul-Ehrlich-Institut eingerichtet und unterliegt dessen Aufsicht (DHRV § 18). Gemäß DHRV § 1 richtet das Paul-Ehrlich-Institut einen Lenkungsausschuss ein. Der Lenkungsausschuss berät und beschließt über alle Fragen, die für das Register aufgrund dessen Aufgaben nach § 21a Absatz 1 Satz 2 des Transfusionsgesetzes maßgeblich sind.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Verordnung über das Deutsche Hämophileregister ([Hämophileregister-Verordnung](#) - DHRV)

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

nein  ja  unklar

Die gesicherte Finanzierung betrifft ausschließlich den Bereich der gesetzlichen Verpflichtung im Rahmen des TFG und den daraus resultierenden Anforderungen.

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

nein  ja

Der Lenkungsausschuss ist das Entscheidungsgremium des DHR. Er berät und beschließt über alle Fragen, die für das Register aufgrund dessen Aufgaben nach § 21a Absatz 1 Satz des TFG maßgeblich sind. Gemäß § 2 DHRV werden die Mitglieder durch das BMG berufen. Die am Register Beteiligten schlagen zur Berufung jeweils zwei Mitglieder vor. Am DHR beteiligt sind gemäß § 21a TFG die Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. (DHG), die Interessengemeinschaft Hämophiler e.V. (IGH), die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI)).

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

nein  ja  unter folgenden Voraussetzungen:

Die Bedingungen einen Export von Daten aus dem Register zu beantragen und gegebenenfalls zu erhalten, sind in der DHRV in §§ 25-27 Datenverarbeitung durch Dritte,

Nutzungsvereinbarung, Publikationsgrundsätze dargestellt (s.u.). Es fallen Gebühren gemäß BMGBGebV an.

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
- in Form von Auswertungen aktueller Daten
- Sonstiges (bitte kurz erläutern):

Nach Antrag des pharmazeutischen Unternehmers prüft der Lenkungsausschuss gemäß DHRV § 25, u.a. ob die beim Register vorliegenden Daten ausreichend, geeignet und erforderlich sind. Erfolgt auf Empfehlung des Lenkungsausschusses ein positiver Bescheid des Paul-Ehrlich-Instituts, wird nach Eingang der Nutzungsvereinbarung ein Datenexport zur Verfügung gestellt. Es können sowohl anonymisierte Daten auf Patientenebene als auch kumulierte Daten beantragt werden.

43. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte  
a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

- a) Innerhalb von ca. \_\_\_\_\_ Monaten  
b) Innerhalb von ca. \_\_\_\_\_ Monaten

Die Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (Hämophileregister-Verordnung - DHRV) definiert in § 25 Datenverarbeitung durch Dritte die Fristen innerhalb deren Daten zur Verfügung gestellt werden müssen.

DHRV § 25 Absatz 7: Das Paul-Ehrlich-Institut hat innerhalb von drei Monaten nach Eingang der vollständigen Angaben und Unterlagen über den Antrag zu entscheiden. Das Paul-Ehrlich-Institut kann die Frist um jeweils einen Monat verlängern, wenn dies wegen des Aufwandes oder aus Gründen, die dem Antragsteller zuzurechnen sind, erforderlich ist. Die Fristverlängerung ist gegenüber dem Antragsteller zu begründen.

DHRV § 25 Absatz 10: Die Geschäftsstelle stellt die Daten innerhalb von sechs Wochen nach der Bewilligung in dem genehmigten Umfang auf der Grundlage der unterzeichneten Nutzungsvereinbarung nach § 26 bereit. Die Bereitstellung kann in elektronischer oder schriftlicher Form erfolgen.

44. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

- nein                       ja                       ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Das DHR erfasst Jahresmeldungen. Änderungen des Datensatzes sind jeweils zum 01.01. möglich. Technisch sind Datensatzerweiterungen im Rahmen der gesetzlichen Verpflichtung und den Aufgaben des DHR grundsätzlich möglich. Bei Änderungen außerhalb dieses Rahmens müssen die finanziellen und personellen Rahmenbedingungen vorab geklärt werden. Voraussetzung für jegliche Datensatzerweiterung ist gemäß DHRV § 1 ein Beschluss des Lenkungsausschusses des DHR (siehe Frage 41).

und mit folgender Frist: \_\_\_\_\_ Monate

45. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

nein                       ja                       unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

nein                       ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut     ausreichend     ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im DHR werden in der Summe über beide Meldeoptionen (Einzel- und Sammelmeldung) pro Jahr in etwa die Anzahl an Personen mit schwerer Hämophilie A oder B erfasst, die nach der Prävalenzeinschätzung in Deutschland zu erwarten wären. Daher ist zu erwarten, dass auch ein hoher Anteil der Personen der interessierenden Patientengruppe in Deutschland im DHR erfasst ist.

2022 wurden 55% der im DHR erfassten Personen mit schwerer Hämophilie A bzw. 53% der Personen mit schwerer Hämophilie B sowie 43% der Personen mit moderater Hämophilie B in der Einzelmeldung gemeldet. Unsere Erfahrung seit 2008 zeigt, dass Patienten, die einmal ihre Zustimmung zur Einzelmeldung gegeben haben, diese auch über die Jahre aufrechterhalten, so dass longitudinale Daten erfasst werden können.

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Immer mehr Patienten stimmen der Einzelmeldung ihrer Daten zu. Eine Einzelmeldung kann ohne die Dokumentation der Pflichtfelder nicht abgeschlossen werden, somit ist die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze gewährleistet.

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im DHR sind IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen hinterlegt und es werden Stichprobenprüfungen durchgeführt. Aufgrund unserer diesbezüglichen Erfahrungen gehen wir von einer ausreichenden Richtigkeit der erhobenen Daten aus.

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Das DHR ist angelegt, um Erkrankung und Behandlung einer Person lebenslang zu begleiten. Dabei werden pseudonymisierte Daten erfasst, das heißt, sie werden immer der gleichen Person zugeordnet, ohne dass diese Person identifizierbar ist. Insofern gehen wir von einer sehr guten Konsistenz der erfassten Daten aus.

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss um Repräsentativität zu erreichen?

nein    ja, und zwar folgendes Verfahren:

Es besteht eine gesetzliche Meldepflicht, das heißt jede ärztliche Person, die Personen mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie regelmäßig und dauerhaft behandelt, ist verpflichtet, diese einmal jährlich über eine der beiden Meldeoptionen (Einzel- oder Sammelmeldung) ans DHR zu melden. Über die Option der Einzelmeldung muss jede Patientin und jeder Patient von der hämophiliebehandelnden ärztlichen Person aufgeklärt und deren Zustimmung eingeholt werden (TFG § 21a Absatz 4)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

[Transfusionsgesetz – TFG](#)

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

nein       ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Jedem Patienten ist ein „unique identifier“ zugeordnet, der mittels eines Hash-Verfahrens aus der Patientenummer errechnet wird. Diese Patientenummer besteht aus der lebenslang gültigen Nummer der elektronischen Gesundheitskarte oder der Versicherungsnummer. Sie wird nur während der Berechnung des Pseudonyms genutzt, aber nicht gespeichert. Das Zurückrechnen der Patientenummer aus dem Pseudonym ist nicht möglich.

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein       ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Im DHR sind die Patientendaten dem behandelnden Zentrum zugeordnet. Es bestehen weitere Filtermöglichkeiten.

53. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

nein       ja, nicht randomisiert       ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation<sup>2</sup>?

nein       ja

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

---

<sup>2</sup> Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

### Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert:

- a) Wie viele Erwachsene und Jugendliche ( $\geq 12$  Jahre) mit I) schwerer Hämophilie A und II) mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B sind mit dem aktuell gültigen Gesamtdatensatz (Gesamtdatensatz seit dem Inkrafttreten von DHR 2.0 in 2019) insgesamt (Sammelmeldungen + Einzelmeldungen) dokumentiert?

Im Jahr 2022 wurden dem DHR folgende Zahlen in Einzel- und Sammelmeldung von erwachsene Personen gemeldet:

- mit schwerer Hämophilie A (HA):

1046 (Einzelmeldung) + 863 (Sammelmeldung)

- mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B (HB):

227 (Einzelmeldung) + 236 (Sammelmeldung),

von 12-18 Jährige können nur die Zahlen aus der Einzelmeldung herangezogen werden:

- mit schwerer HA:

199 (Einzelmeldung)

- mit schwerer oder mittelschwerer HB:

33 (Einzelmeldung)

- b) Wie viele Erwachsene und Jugendliche ( $\geq 12$  Jahre) mit I) schwerer Hämophilie A bzw. II) mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B, die derzeit mit einer Faktor-VIII/IX-Prophylaxetherapie oder Emicizumab behandelt werden, sind dokumentiert?

Diese Angabe lässt sich nur für die in Einzelmeldung gemeldeten Personen machen.

Im Jahr 2022 wurden von den in der Einzelmeldung gemeldeten Erwachsenen und Jugendlichen prophylaktisch behandelt:

94% der Personen mit schwerer HA

95% der Personen mit schwerer HB

56% der Patienten mit mittelschwerer HB

- c) Wie viele der dokumentierten Erwachsenen und Jugendlichen ( $\geq 12$  Jahre) mit I) schwerer Hämophilie A bzw. II) mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B weisen Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Hemmkörper auf?

Von den unter a) genannten Personen mit schwerer HA wiesen im Jahr 2022

Hemmkörper auf:

15 + 36 Erwachsene (Einzel- und Sammelmeldung)

7 Jugendliche (Einzelmeldung)

Von den unter a) genannten Personen mit mittelschwerer oder schwerer HB wiesen im Jahr 2022 einen Hemmkörper auf

1+8 Erwachsene (Einzel- und Sammelmeldung)  
0 Jugendliche (Einzelmeldung).

56. Für wie viele der unter Frage 55 aufgeführten Erwachsenen und Jugendlichen ( $\geq 12$  Jahre) liegen jeweils Einzelmeldungen zum Gesamtdatensatz DHR 2.0 vor, und mit welcher Beobachtungsdauer (möglichst Mittelwert und Median)?

Für die unter Frage 55 aufgeführten Erwachsenen und Jugendlichen, einschließlich der Personen mit Hemmkörper aus Frage 55 c) liegen aus 2022 Einzelmeldungen vor von

- 1245 Personen mit schwerer HA,
- 194 Personen mit schwerer HB,
- 66 Personen mit mittelschwerer HB.

Für diese Personen liegt der Mittelwert (bzw. Median) der Beobachtungsdauer seit 2019 mit Inkrafttreten des Gesamtdatensatz 2.0

für Personen mit schwerer HA bei 3,3 (4,0) Meldejahren,

für Personen mit schwerer HB bei 3,5 (4,0) Meldejahren,

für Personen mit mittelschwerer HB bei 3,2 (3,5) Meldejahren.

Meldejahre vor 2019 mit einem anderen Gesamtdatensatz sind bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

57. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Die hämophiliebehandelnde ärztliche Person hat nach TFG § 21a Satz 3 alle Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie an das Deutsche Hämophileregister zu melden. Wir gehen deshalb von einer vollzähligen Meldung aus.

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

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die hämophiliebehandelnde ärztliche Person hat nach TFG § 21a Satz 3 alle Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie an das Deutsche Hämophileregister zu melden. Wir gehen deshalb über beide Meldeoptionen von einer vollzähligen Meldung aus. Welche Meldeoption genutzt werden kann, ist abhängig von der Zustimmung der Patientinnen und Patienten zur Einzelmeldung.

59. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein  ja

Man könnte aber beispielsweise anhand der erfassten Daten sehen, ab welchem Datum ein Patient z. B. auf eine Prophylaxe gewechselt ist.

60. Wie hoch schätzen Sie die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten ein, die mit Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Präparaten oder Emicizumab behandelt werden, ihre Daten dem Register zur Verfügung zu stellen?

sehr gut  ausreichend  ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

In 2022 hatten 55% der Patienten mit schwerer Hämophilie A und 53% der Patienten mit schwerer Hämophilie B ihre Zustimmung zur Einzelmeldung gegeben.

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

nein  ja  unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im Deutschen Hämophileregister werden alle Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie nach TFG § 21a Satz 3 an das Deutsche Hämophileregister erfasst. Wir gehen deshalb von einer vollzähligen Meldung aus.

## Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register

In den nachfolgenden Tabellen ist dargestellt, inwieweit die identifizierten Register auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 [2] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

### D.1 Deutsches Hämophileregister

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das DHR (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	<b>Systematik</b>	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja, Handbuch und Gesamtdatensatz öffentlich verfügbar
	<b>Standardisierung</b>	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	teilweise
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das DHR (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	<b>Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung</b>	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	teilweise (nicht alle Patienten in Einzelmeldung)
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	für das gesamte Register: Repräsentativität durch gesetzliche Meldepflicht für Einzelmeldung: unklar
	<b>Validität der Datenerhebung</b>	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	nicht vollständig gewährleistet (abhängig von Einzel- bzw. Sammelmeldung und teilweise wegen freiwilliger Angabe verschiedener Daten)
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung (Plausibilitätsprüfungen; keine Source Data Verification)
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	unklar
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (ggfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	nein
23	SOPs zur Datenerhebung	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das DHR (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	<b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	nein
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja, unter Zustimmung des Lenkungsausschusses
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	teilweise
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	teilweise
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	nein
	<b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>	
46	Erhebung und Handling von UEs gemäß regulatorischer Anforderungen	nein
DHR: Deutsches Hämophileregister; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis		

## D.2 German Pediatric Hemophilia Research Database

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GEPHARD (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GEPHARD
	<b>Systematik</b>	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	unklar
	<b>Standardisierung</b>	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	unklar
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	unklar
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	unklar
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	teilweise
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	unklar
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	unklar
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	unklar
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	unklar
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	unklar
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	unklar
	<b>Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung</b>	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	unklar
	<b>Validität der Datenerhebung</b>	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	unklar
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	unklar
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GEPHARD (mehrsseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GEPHARD
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	unklar
20	Registermonitoring durch interne audits	unklar
21	Registermonitoring durch externe audits	unklar
22	QM-System (ggfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	unklar
23	SOPs zur Datenerhebung	unklar
	<b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	unklar
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	unklar
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	unklar
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	unklar
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	unklar
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	unklar
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	unklar
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	unklar
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	unklar
	<b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>	
46	Erhebung und Handling von UEs gemäß regulatorischer Anforderungen	unklar
<p>GEPHARD: German Pediatric Hemophilia Research Database; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### D.3 PedNet-Register

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das PedNet-Register (mehrsseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	PedNet Register
	<b>Systematik</b>	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	<b>Standardisierung</b>	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	unklar
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	<b>Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung</b>	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja
	<b>Validität der Datenerhebung</b>	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja <sup>a</sup>
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das PedNet-Register (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	PedNet Register
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	ja
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	ja
22	QM-System (ggfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	unklar
23	SOPs zur Datenerhebung	ja
	<b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	unklar
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	unklar
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	unklar
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	unklar
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	unklar
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	unklar
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	unklar
	<b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>	
46	Erhebung und Handling von UEs gemäß regulatorischer Anforderungen	nein
<p>a. Ausgenommen sind laut Registerprotokoll die Gelenkfunktion (erhoben mittels HJHS) und PRO-Instrumente (Haemo-QoL, PedHal, EQ-5D), da diese lediglich erhoben werden, wenn es in dem jeweiligen Zentrum zur klinischen Routine gehört.</p> <p>Haemo-QoL: Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire; HJHS: Haemophilia Joint Health Score; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PedHal: Paediatric Haemophilia Activities List; PedNet: Pediatric Network on haemophilia management; PRO: patientenberichteter Endpunkt; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?