

Zusammenfassende Dokumentation

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

Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A)
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 2. Februar 2023

Inhalt

A.	Beschreibung des Verfahrensablaufs	3
B.	Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	4
C.	Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	5
1.	Konzept des IQWiG.....	5
2.	Dokumentation des Beteiligungsverfahrens.....	5
2.1.	Unterlagen des Beteiligungsverfahrens.....	7
2.2.	Übersicht der Beteiligungen.....	14
2.3.	Wortprotokoll des Fachaustausches	17
2.4.	Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)	33
D.	Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	46
1.	Rechtsgrundlage.....	46
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	46
3.	Bürokratiekostenermittlung	59
4.	Verfahrensablauf.....	59
5.	Beschluss.....	61

6. Anhang.....	71
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	71
E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation	78

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG AbD	14. Oktober 2021 11. November 2021 13. Dezember 2021 13. Januar 2022	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Februar 2022	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	30. September 2022	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	4. Oktober 2022	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	2. November 2022	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	14. November 2022	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2022	Durchführung Fachaustausch
AG AbD	1. Dezember 2022 12. Dezember 2022 5. Januar 2023 16. Januar 2023	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

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

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

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 25. Januar 2022 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 30. September 2022 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

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

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

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AMWF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
BioMarin Deutschland GmbH	Westerbachstraße 28	61476 Kronberg/Ts.
Pfizer Pharma GmbH	Linkstrasse 10	10785 Berlin
Bayer Vital GmbH	Kaiser-Wilhelm-Allee 70	51368 Leverkusen
Roche Pharma AG	Emil-Barell-Straße 1	79639 Grenzach-Wyhlen
Spark Therapeutics	3737 Market St Ste 1300	19104 Philadelphia USA

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
CSL Behring GmbH	Philipp-Reis-Str. 2	65795 Hattersheim
UniQure biopharma B.V.	Paasheuvelweg 25a	1105 BP Amsterdam; Niederlande
Freeline Therapeutics GmbH	Fraunhoferstr. 9	82152 Planegg
Deutsches Hämophileregister (DHR)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD)	Lindwurmstr. 4; Josef-Schneider-Straße 2	80337 München; 97080 Würzburg
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	Cours Saint Michel 30	1040 Brüssel Belgium
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	1425, boul. René Levesque Ouest Bureau 1200	Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
World Federation of Hemophilia World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	1425, boul. René Levesque Ouest Bureau 1200	Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
PedNet Registry	Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital: Lindwurmstr. 4	80337 München
	Universitätsklinikum Frankfurt: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Theodor-Stern-Kai 7	60590 Frankfurt am Main
Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH)	Gertrudenstr. 9 (Geschäftsstelle)	50667 Köln

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:
Dr. Veronika Deak
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
DoS/ Dea

Datum:
4. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V 2020-AbD-002 Valoctocogen roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff 2020-AbD-002 Valoctocogen roxaparvovec (Roctavian) zur Behandlung der schweren Hämophilie A einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

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

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsener mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) erlauben

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

1. November 2022

schriftlich zu äußern.

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

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

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

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „2020-AbD-002 Valoctocogen roxaparvovec – SN-V zur Forderung einer AbD“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

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

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

Ihre schriftliche Äußerung ist als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien einzureichen. Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **21. November 2022** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Berlin, den 4. Oktober 2022

Mit freundlichen Grüßen

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 02.11.2022 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Veronika Deak
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
DoS/ Dea

Datum:
2. November 2022

**Fachaustausch zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V
Valoctocogen roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A**

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

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

- Valoctocogen roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 21. November 2022
um 13 Uhr**

**beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist der pharmazeutische Unternehmer von Valoctocogen roxaparvovec, BioMarin, welcher bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Bitte teilen Sie uns **bis zum 11. November 2022** per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	nein	nicht zutreffend
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	nein	04.11.2022
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) vertreten durch DGHO/ GTH/ DGTI	ja	28.10.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	nein	nicht zutreffend
BioMarin Deutschland GmbH	ja	01.11.2022
Pfizer Pharma GmbH	ja	01.11.2022
Bayer Vital GmbH	ja	28.10.2022
Roche Pharma AG	ja	28.10.2022
Spark Therapeutics	nein	nicht zutreffend
CSL Behring GmbH	ja	01.11.2022
UniQure biopharma B.V.	nein	nicht zutreffend
Freeline Therapeutics GmbH	nein	nicht zutreffend
Deutsches Hämophileregister (DHR)	ja	01.11.2022
German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD)	nein	nicht zutreffend
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	nein	nicht zutreffend
PedNet Registry	nein	nicht zutreffend

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Paul – Ehrlich – Institut (PEI)	Frau Schüssler-Lenz Frau Rau Frau Mosl Frau Ziegele
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) vertreten durch DGHO/ GTH/ DGTI	Herr Prof. Dr. Oldenburg Herr Prof. Dr. Klamroth Herr Prof. Dr. Miesbach Herr Prof. Dr. Tiede

	Herr Prof. Dr. Wörmann Herr Univ.-Prof. Dr. Eichler
BioMarin Deutschland GmbH	Frau Dr. Reichert Herr Harris Frau Santos Herr Hawes Herr Bentürk (Dolmetscher) Frau Zweyrohn (Dolmetscher)
Pfizer Pharma GmbH	Herr Leverkus Herr Dr. Rauchensteiner
Bayer Vital GmbH	Herr Dr. Dr. Dintsios Frau El Hadouchi
Roche Pharma AG	Frau Dr. Bayer Herr Dr. Flacke
CSL Behring GmbH	Herr PD Dr. Gromer Herr Jülich
Deutsches Hämophilieregister (DHR)	Frau Dr. Keipert

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Paul – Ehrlich – Institut (PEI) – nicht zutreffend						
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) vertreten durch DGHO/ GTH/ DGTI						
Herr Prof. Dr. Tiede	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Univ.-Prof. Dr. Eichler	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Klamroth	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Oldenburg	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Miesbach	nein	ja	ja	ja	ja	nein
BioMarin Deutschland GmbH						
Frau Dr. Reichert	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Harris	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Santos	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Hawes	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Bentürk (Dolmetscher)	nicht zutreffend					
Frau Zweyrohn (Dolmetscherin)	nicht zutreffend					
Pfizer Pharma GmbH						
Herr Leverkus	Ja	nein	nein	nein	nein	Nein
Herr Dr. Rauchensteiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bayer Vital GmbH						
Herr Dr. Dr. Dintsios	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau El Hadouchi	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Bayer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Flacke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
CSL Behring GmbH						
Herr PD Dr. Gromer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Jülich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsches Hämophileregister (DHR)						
Frau Dr. Keipert	nein	nein	nein	nein	nein	nein



Mündliche Anhörung

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

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Valoctocogen Roxaparvovec

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 21. November 2022

von 13:01 Uhr bis 14:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioMarin Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Reichert
Herr Harris
Frau Santos
Frau Hawes
Frau Kruiskamp
Herr Bentürk (Dolmetscher)
Frau Zweyrohn (Dolmetscherin)

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

Herr Prof. Dr. Oldenburg
Herr Prof. Dr. Klamroth
Herr Prof. Dr. Miesbach

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Tiede
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende des **Paul – Ehrlich – Instituts (PEI):**

Frau Schüssler-Lenz
Frau Rau
Frau Mosl
Frau Ziegele

Angemeldete Teilnehmende des **Deutschen Hämothilieregisters (DHR):**

Frau Dr. Keipert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Leverkus
Herr Rauchensteiner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Dr. Dintsios
Frau El Hadouchi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Bayer
Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH:**

Herr PD Dr. Gromer
Herr Jülich

Beginn der Anhörung: 13:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Obwohl wir noch keinen exakten Überblick über die Anwesenheit der Teilnehmer haben, wollen wir mit dem Fachaustausch Anwendungsbegleitende Datenerhebung für Valoctocogen, schwere Hämophilie A, beginnen. Wir haben für den heutigen Fachaustausch zum einen Teilnehmer der Firma BioMarin, die den Wirkstoff in Verkehr bringt, gemeldet. Ich frage an der Stelle noch einmal ausdrücklich: Funktioniert die Übersetzungsfunktion einwandfrei? – Das scheint der Fall zu sein.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für BioMarin Deutschland GmbH müssten anwesend sein Frau Dr. Reichert, Herr Harris, Frau Santos, Frau Hawes, als Dolmetscher Herr Bentürk und Frau Zweyrohn, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung GTH Herr Professor Dr. Oldenburg, Herr Professor Dr. Klamroth und Herr Professor Dr. Miesbach, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Tiede, für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Herr Professor Dr. Eichler – Fragezeichen –, für das PEI Frau Schüssler-Lenz, Frau Rau, Frau Mosl – Fragezeichen – und Frau Ziegele – Fragezeichen –, für das Deutsche Hämophileregister Frau Dr. Keipert, für Pfizer Herr Dr. Leverkus und Herr Rauchensteiner, für Bayer Vital Herr Dr. Dr. Dintsios und Frau El Hadouchi, für Roche Frau Dr. Bayer und Herr Dr. Flacke und für CSL Behring Herr PD Dr. Gromer und Herr Jülich. Ich frage in die Runde: Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die mit der AbD verbunden sind. Danach treten wir in den Austausch. Wer macht das für BioMarin Deutschland? – Frau Dr. Reichert, bitte schön.

Frau Dr. Reichert (BioMarin Deutschland): Vielen herzlichen Dank für die Einladung und die Möglichkeit der Beteiligung an diesem Expertenaustausch. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung soll mehr über den Nutzen und Schaden von Roctavian in der Behandlung der schweren Hämophilie A ergeben. Wir sehen bei dem Konzept, das im Rapid Report vorgestellt wurde, im Wesentlichen drei große Punkte, die es zu diskutieren und sinnvoll festzulegen gilt.

Das eine ist die Art des Vergleiches. Es wurde Faktor-VIII-Therapie als Vergleichsgruppe bestimmt. Da ist ein direkter Vergleich zwischen zwei Gruppen mit möglichen Confoundern viel komplexer, als ein intra-individueller Vorher-Nachher-Vergleich, bei dem man einfacher zu klaren Ergebnissen findet. Das andere sind die vorgeschlagenen Parameter, bei denen man sehen muss, dass einzelne aller patientenrelevanten Parameter, die aufgelistet sind, in den Zentren uneinheitlich erfasst werden. Zum Beispiel gibt es kein validiertes Tool, in dem in den Zentren gleich Schmerz erfasst wird, oder der vorgeschlagene Parameter Patienten, die völlig blutungsfrei sind, versus Patienten, die mindestens eine Blutung haben, hat große Auswirkungen auf die Zahl der Patienten, die man in die jeweiligen Arme einschließen muss. Da wäre zum Beispiel für die LBA sicher eine kontinuierliche Variable als annualized bleeding rate, jährliche Blutungsrate, zu überlegen und dann das Tool, in dem man die Daten erfasst.

Das DHR ist ein sehr gut eingeführtes Register. Es fehlen aber für die vorgeschlagenen Parameter Dateneingabefelder. In dem Rapid Report wurde ausführlich dargestellt, dass es noch eine Diskrepanz zwischen Sammelmeldungen und Einzelmeldungen gibt. Für eine solche Datenerhebung macht es nur Sinn, Einzelfallmeldungen im Betracht zu ziehen. Die Datenqualität des Ausfüllens der einzelnen Felder muss sehr gut sein, damit man überhaupt zu einem sinnvollen Vergleich kommt. – Das sind aus unserer Sicht die wichtigsten Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Reichert, für diese Einführung. – Wir haben die Stellungnahmen der Fachgesellschaften. Hier sehen wir, dass im Prinzip und im Grundsatz der Gesamtschau dem Konzept der AbD weitgehend zugestimmt wird. Auch die

Einbeziehung des DHR wird begrüßt. Aber wir sehen im Fazit bei den Stellungnahmen der Fachgesellschaften Unwägbarkeiten, die als so gravierend angesehen werden könnten, dass eine erfolgreiche AbD mit dem vorliegenden Konzept möglicherweise nicht machbar ist oder gefährdet sei. Zudem sehen wir unterschiedliche Auffassungen bei den Fachgesellschaften zur Machbarkeit, zu Confoundern und zum Beobachtungszeitraum. Das war der Punkt, den Frau Reichert eben adressiert hat. Es wird darauf hingewiesen, dass das DHR umfassend erweitert werden müsste. Es wird auch darauf hingewiesen, dass die Harmonisierung des DHR mit anderen europäischen und internationalen Registern auf absehbare Zeit möglicherweise unrealistisch sein könnte.

Vor diesem Hintergrund meine erste Frage in Richtung DHR: Bevor das DHR für die AbD zur Verfügung steht, sind – und das ist unstrittig – umfangreiche Anpassungen erforderlich. Welche Zeitschiene könnte man möglicherweise als einigermaßen realistisch ansehen, um diese Anpassungen zu erreichen? Die zweite wichtige Frage, über die wir sprechen müssen, ist: Welche Beobachtungsdauer wird für die zur Diskussion stehende AbD als umsetzbar und angemessen erachtet? Und die entscheidende Frage: Wie viele Patientinnen und Patienten kommen tatsächlich für die hier in Rede stehende Gentherapie infrage? – Das sind drei Fragen, die wir zunächst, bevor wir in die Einzelkritiken gehen, vor die Klammer ziehen müssten. Deshalb meine erste Frage an die Vertreter des DHR: Wie schätzen Sie es ein, wie lange braucht man, bis man die Dinge so gerichtet hat, dass man tatsächlich sauber Daten erheben könnte? – Wer kann mir dazu etwas sagen? – Bitte schön, Frau Keipert.

Frau Dr. Keipert (DHR): Die Zeitschiene für die Anpassungen ist relativ abhängig von der genauen Definition, welche Parameter erfasst werden sollen. Frau Reichert hat schon angemerkt, dass zum Beispiel, wenn Schmerz erfasst werden soll, wenn Patient Related Outcome-Daten erfasst werden sollen, festgelegt werden muss, welcher Test dafür genommen wird. Ähnlich ist es bei den anderen Parametern. Im Bericht war die Aussage dazu, dass ein Fachgremium gebildet werden muss, um genau zu bestimmen, welche Parameter zusätzlich erfasst werden müssen.

Technisch gesehen würden wir es bevorzugen, wenn neue Datenfelder zum Jahreswechsel im DHR erfasst werden, weil wir Jahresmeldungen erfassen. Mitten im laufenden Jahr Datenfelder zu ändern, ist möglich, muss aber gut kommuniziert werden. Deshalb ist für uns eine Änderung zum Jahreswechsel immer am einfachsten umzusetzen. Abhängig ist die Zeitschiene auch vom Lenkungsausschuss. Alle Änderungen des Datensets müssen vom Lenkungsausschuss bewilligt und freigegeben werden. Danach muss das Ganze technisch von unserem Software-Programmierer umgesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Keipert. – Eine weitere Frage an die GTH: Herr Oldenburg, Herr Klamroth, Herr Miesbach, wie sehen Sie die AbD? Ich habe eingangs gesagt, die Stellungnahmen sind relativ differenziert und sehr filigran, was die konkrete Operationalisierung angeht. Vielleicht können Sie uns kurz Ihre Sicht der Dinge darstellen? Danach die DGHO und dann würden wir seitens der Bänke oder des IQWiG weitere Fragen stellen. – Wer möchte für die GTH antworten? – Herr Professor Oldenburg, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Zum DHR hat Frau Keipert Stellung genommen, wobei die Frage der Zeitschiene nicht konkret beantwortet wurde. Nach Einschätzung der GTH sind das im optimistischen Fall ein bis zwei Jahre. Besonders entscheidend ist die Zahl der Patienten, die für die Gentherapie oder die vergleichende Therapie zur Verfügung stehen. Hier reduziert sich die Gesamtpatientenzahl durch die Zahl der Inhibitoren, der Kinder, derjenigen, die AAV-positiv sind, Lebererkrankungen haben, auf Emicizumab sind oder grundsätzlich aus Datenschutzgründen einer Einzelmeldung nicht zustimmen. Dann kommt man bei etwa 700 Patienten heraus, ausgehend von 2.600 Patienten, die 2019 im DHR waren. Wenn man dann noch den Anteil der Einzelmeldungen mit derzeit 50 Prozent nimmt, ist man bei 350 Patienten, die generell infrage kämen.

Ein weiterer wichtiger Punkt waren die neuen Therapien, die sich entwickeln, die bald die Zahl der Patienten auf der zweckmäßigen Vergleichstherapie reduzieren würden. Das würde mit der Zeitschiene interferieren, die das DHR benötigt, um die Patienten einzuschließen. Auch die GTH würde befürworten, statt der jährlichen Blutungsrate eine kontinuierliche Variable wie zum Beispiel die Faktorenaktivität zu nehmen. – Das waren die wichtigsten Punkte von GTH-Seite. Aber ich bitte die Kollegen, das gerne zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich frage sie ab. – Ich habe Sie gesehen, Frau Keipert. Ich würde jetzt nur noch Herrn Klamroth und Herrn Miesbach fragen: Haben Sie noch Ergänzungen oder andere Gesichtspunkte?

Herr Prof. Dr. Klamroth (GTH): Von meiner Seite aus waren das die wesentlichen Gesichtspunkte. Ich habe nichts zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Ich kann das auch nur bestätigen. Gerade auf dem Gebiet der Hämophilie haben wir in den letzten Jahren viele neue innovative Therapieverfahren gehabt, die zur Anwendung gekommen sind. Das wird in Zukunft genauso bleiben. Das heißt, jetzt eine Kontrollgruppe zu definieren, die über drei bis fünf Jahre oder auch nur zwei Jahre stabil bleibt und keine Therapieänderungen erfährt, ist nicht sehr wahrscheinlich.

Hinzu kommt: Zum Zielpunkt gibt es in der Literatur Daten, dass die Blutungsrate bei der Gentherapie der Hämophilie in vielen Studien nicht mehr genommen wird, sondern wirklich die de facto-Aktivität eine Rolle spielt. Letztendlich haben viele Studien einen intra-individuellen Vergleich gemacht. Das heißt, es sind Patienten vorab mit der Standardtherapie behandelt worden, der Faktorsubstitution. Dann wurden in den jeweiligen Zeitabständen nach der Gentherapie Blutungsrate, Faktorverbrauch und Faktorspiegel verglichen. Hier sind schöne Daten entstanden, die von deutscher Seite bald zusammengefasst publiziert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Miesbach, für diese Ergänzungen. – Ich nehme jetzt Frau Keipert vom DHR dazwischen, danach würde ich zur DGHO übergehen und anschließend fragen, ob Herr Professor Eichler mittlerweile da ist. Aber zunächst einmal Frau Keipert, bitte.

Frau Dr. Keipert (DHR): Ich wollte kurz etwas zu dem sagen, was Herr Oldenburg sagte, dass es im realistischen Fall ein bis zwei Jahre dauern würde, bis wir die Daten im DHR erfassen können. Das würde ich nicht so weit ausdehnen, weil viele Dinge, wie zum Beispiel Fragebögen zum Patient Related Outcome bei unserem Softwarehersteller schon vorliegen. Die müssten für das DHR nur freigeschaltet werden, sofern der Lenkungsausschuss dem zustimmt. Von der technischen Seite her rechne ich nicht mit ein bis zwei Jahren Vorlauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Keipert, für diese Klarstellung aus Sicht des DHR. – Dann frage ich jetzt die DGHO: Gibt es aus Ihrer Sicht Punkte, auf die hingewiesen werden sollte?

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Ich möchte nur ergänzen: Problematisch ist in der Tat diese Vergleichsgruppe, und zwar aus zwei zentralen Aspekten heraus. Diese Vergleichsgruppe wird Daten zu patientenrelevanten Outcomes nicht haben, weil diese bislang in Deutschland nicht erhoben werden. Selbst wenn sie in einem Jahr im DHR zur Registrierung vorgesehen sind, dass es also möglich ist, diese zu dokumentieren, heißt das noch lange nicht, dass sie in den Zentren erhoben werden, sodass die Daten vorliegen und tatsächlich eingegeben werden können.

Der zweite Punkt, der an dieser Vergleichsgruppe hochproblematisch ist, ist die schon erwähnte Dynamik in der Entwicklung der Hämophilie-Therapie. Hier ist zu sagen, dass diese Vergleichsgruppe entweder auf innovative Therapien wechseln wird, dann ist der Vergleich nicht mehr, oder sie wird nicht wechseln, was auch ein enormes Verzerrungspotenzial in sich birgt; denn dann hat man eine Selektion von Patienten, die unter der herkömmlichen Therapie

besonders gut behandelt sind; denn sonst wären sie auf eine innovativere Therapie gewechselt. Dieses Verzerrungspotenzial aus dem Vergleich mit einer Vergleichsgruppe bekommen wir nicht heraus. Wir werden auch die Daten, die für den Vergleich benötigt werden, in der Vergleichsgruppe nicht bekommen. Das alles kommt noch zu der von Professor Oldenburg schon hochgerechneten Zahl an Patienten hinzu, die für den Vergleich keine ausreichende statistische Power geben.

Wir schlagen deshalb vor, dass man von vornherein nur eine machbare AbD plant und keine Studie oder Projekt, dessen Machbarkeit schon jetzt hochgradig infrage steht. Man muss sich, denke ich, auf den Endpunkt besinnen. Für die Genterapie ist der tatsächliche Endpunkt, der uns pharmakoökonomisch, sozialmedizinisch und medizinisch der relevante erscheint, erstens: Der Patient exprimiert ausreichend Faktor-VIII. Genau dafür ist Genterapie da. Man könnte hier eine Grenze von zum Beispiel fünf Prozent einführen. Zweitens: Der Patient benötigt die bisherige Faktorprophylaxe nicht mehr. Auch das ist genau der Sinn der Genterapie. Das würde sich unmittelbar an Pay-For-Performance-Modelle anschließen, die von den Kostenträgern derzeit mit den Herstellern diskutiert werden. Dieser Endpunkt könnte in einer einarmigen anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit vordefinierten Kriterien für die Konfidenzintervalle dieses Endpunktes und vernünftig geplanten Patientenzahlen vernünftig untersucht werden.

Das erschiene uns eine machbare AbD. Dagegen ist der Vergleich mit einer Routine-behandelten, traditionellen Hämophilie-Kohorte nicht machbar, nicht sinnvoll und hochgradig verzerrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Tiede. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe nur zwei Ergänzungen: Es darf nicht der Eindruck entstehen, als wenn wir alles, was wir sonst in der Nutzenbewertung seit zehn Jahren hier vertreten, jetzt auf einmal über den Haufen werfen und auf randomisierte Studien verzichten wollen. Der Punkt in der Hämophilie ist, dass sich dort seit über 25 Jahren eine andere Kultur entwickelt hat und in der Hämophilie alle Zulassungen aufgrund von nicht-randomisierten Studien erfolgt sind, auch die Nutzenbewertung hier. Wir sehen auch, dass Vergleiche sinnvoll wären, aber wenn es nicht realistisch ist, dann ist es die zweitbeste Lösung und es scheint, eine machbarere zu sein. – Das nur zu unserer eigenen Rechtfertigung und zur Einordnung, warum wir eine etwas andere Situation haben, als wir es sonst bei neuen Arzneimitteln gewohnt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich frage noch einmal: Herr Professor Eichler, sind Sie mittlerweile zugeschaltet? – Nein, das ist nicht der Fall. – Dann Fragen aus dem Publikum, hätte ich fast gesagt, bitte.

Herr Univ.-Prof. Dr. Eichler (DGTI): Herr Hecken, können Sie mich verstehen? Hier ist Herr Eichler. Ich grüße Sie, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich verstehe Sie. Herr Professor Eichler, haben Sie noch Ergänzungen? Ich habe nach den Wünschen gefragt.

Herr Univ.-Prof. Dr. Eichler (DGTI): Ich habe zugehört, kann mich den Vorrednern vollumfänglich anschließen und bitte den G-BA darum, zu prüfen, ob diese Vorgaben, die für die Nutzenbewertung gemacht wurden, umsetzbar sind. Unserer Ansicht nach sind sie das nicht. Deshalb unterstützen wir vonseiten der DGTI die Stellungnahme der Fachgesellschaften vollumfänglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Eichler. – Jetzt habe ich Fragen von Herrn Jantschak, Herrn Hastedt und Herrn Vervölgyi. Es beginnt Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine kurze Rückfrage an die Vertreter der Fachgesellschaften: Warum reduziert die zunehmende Verwendung des Emicizumab als Prophylaxe das verfügbare Patientenkollektiv? Weil der Wirkstoff so gut ist und kein Bedarf besteht, sich der Gentherapie auszusetzen, oder woran liegt das?

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich kann das gerne beantworten. Das ist im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie vom IQWiG definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Professor Oldenburg. – Herr Professor Tiede, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Herr Oldenburg hat es bereits gesagt. Alle Emicizumab-behandelten Patienten stehen für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr zur Verfügung. Das ist das Wesentliche. Hier ist eine enorme Dynamik. Wir haben im Moment knapp 15 Prozent Emicizumab-behandelte Patienten, während wir das im vergangenen Jahr unter 5 Prozent hatten. Das kann sich noch deutlich weiter erhöhen und verursacht den von mir schon erwähnten Selektions-Bias derer, die auf der klassischen zVT verbleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht darf ich die Kollegen, die mit dem Verfahren aus der Hämatologie und der Hämostaseologie nicht so vertraut sind, belehren. Entschuldigung. Es geht nicht darum, was das IQWiG bestimmt, sondern warum sie sehen, dass Emicizumab so erfolgreich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, Ihre Sorgenfalten auf der Stirn glätten sich nach diesem korrigierenden Einwand von Herrn Wörmann, oder sind sie immer noch vorhanden? – Sie haben das Wort.

Herr Dr. Jantschak: Es liegt faktisch daran, dass viele Patienten auf das Emicizumab eingestellt worden sind oder zunehmend werden und es nicht zVT ist, nur kann die zVT auch noch einmal diskutiert werden. Die Frage, die sich vor dem Hintergrund ergeben hat, ist: Welche Patienten würden Sie nicht für eine Therapie mit dem Valoctocogen sehen, abgesehen von den Kontraindikationen? Würden Sie tatsächlich Patienten, die sehr gut auf Alternativpräparaten laufen, umstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich denke, dass man bisher nur die formalen Ausschlusskriterien anführen kann. Alle anderen Patienten sind grundsätzlich erst einmal für die Gentherapie geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Ergänzungen von jemandem? – Nein. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Herrn Hastedt, GKS-SV, danach Herrn Vervölgyi vom IQWiG. Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Guten Tag. – Die Frage zu Emicizumab hat Herr Jantschak schon gestellt. Trotzdem haben wir eine weitere Rückfrage an Herrn Tiede und Herrn Wörmann. Wir haben nicht ganz verstanden, warum Sie die Rekrutierung als völlig unrealistisch einschätzen und warum Sie vermuten, dass keine ausreichende statistische Power für die AbD mit einem Blutungsendpunkt erreicht werden könnte. Verglichen mit dem IQWiG-Konzept hatten Sie von einer eher pessimistischen Schätzung von etwa 700 bis 800 infrage kommenden Patienten gesprochen, minus 50 Prozent, wenn ich es richtig verstanden habe, wegen der Einzelmeldungen und sind dann auf 350 gekommen. Ich weiß, das ist heute in dieser Anhörung kein Thema. Aber falls der G-BA eine Beschränkung der Versorgungsbefugnis beschließen sollte, wäre das Problem an der Stelle ein Stück weit relativiert. Uns hat diese Einschätzung

insgesamt etwas gewundert, weil das IQWiG im Konzept grafisch dargestellt hat, dass bei entsprechend großem Effekt der Gentherapie schon eine sehr geringe Fallzahl bzw. Patientenzahl für eine AbD ausreichend sein könnte und wir im G-BA schon AbD mit deutlich weniger verfügbaren Patienten am Ende gefordert haben. Ich bitte Sie noch einmal um eine Erläuterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich drücke mich nicht, aber ich muss fairerweise sagen, dass der Entwurf von Herrn Klamroth stammt. Das heißt nicht, dass ich ihn jetzt vorführen möchte, aber wir haben das gemeinsam entworfen und uns dem freundlich angeschlossen. Ich kann es beantworten, aber Herr Klamroth oder Herr Oldenburg, mögen Sie es zuerst beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mir ist es egal. Ich sehe beide in – ich hätte fast gesagt – behäbiger Ruhe verharren. Dann nehme ich Herrn Klamroth. Bitte.

Herr Prof. Dr. Klamroth (GTH): Herr Wörmann und Herr Oldenburg, das können Sie ruhig sagen. Wir haben das zusammen erarbeitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist Herr Oldenburg dran. Bitte schön, Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Wir wissen zum einen nicht, wie viele Patienten bei einer noch verbleibenden Fallzahl von 350 letztendlich einer Gentherapie zugeführt werden. Natürlich ist der Effekt der Gentherapie entscheidend, aber auch die Vergleichstherapien sind sehr gut geworden mit einer medianen Blutungshäufigkeit von null in einem Jahr von über 50 Prozent. Was wir nicht haben, sind Blutungsraten über einen Vergleichszeitraum von drei Jahren, welches der empfohlene Studiengesamtzeitraum ist. Wir glauben, dass es fraglich ist, unter den derzeitigen Rahmenbedingungen eine sinnvolle anwendungsbegleitende Dokumentation durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Tiede hat sich noch gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Ich will versuchen, die Frage des Kollegen von der KBV etwas direkter beantworten. Die Fallzahlen, die ich im Rapid Report gesehen habe, unter Einbeziehung einer Hypothese, dass 25 Prozent der Patienten in der zweckmäßigen Vergleichstherapie blutungsfrei sind und dass wir die Nullhypothese auf zwei verschieben. Die dort notwendigen Fallzahlen, selbst bei einer Verteilung zwischen den Stichproben von 1 : 5, sind erstens mit den derzeit in der Sammelmeldung befindlichen Patienten auf der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht realistisch erreichbar. Herr Oldenburg hat das gesagt. Wir haben nicht einmal mehr 350 Patienten, die übrigbleiben, plus die, die im Laufe dieser drei Jahre die zweckmäßige Vergleichstherapie verlassen werden. Das reicht nicht.

Zweitens sehe ich es nicht unbedingt als realistisch an, dass wir mit absehbaren Qualifikationserfordernissen, ATMP-Richtlinie und der Kapazität der qualifizierten Hämophilie-Zentren in einem überschaubaren Zeitraum zum Beispiel 100 Patienten überhaupt gentherapiert haben werden. Auch das sehe ich nicht. Wenn wir in Deutschland fünf Zentren haben, die vielleicht zehn Patienten im Jahr mit Gentherapie behandeln, haben wir noch nicht die Zahlen, die im IQWiG-Rapid Report größenordnungsmäßig erforderlich gewesen sind. – Das ist der Versuch, das etwas direkter zu beantworten.

Insbesondere sehe ich auch die verschobene Nullhypothese als etwas, was die Fallzahlen noch weiter erhöht. Es kommt noch etwas hinzu, was bisher nur indirekt geäußert wurde. Woher kommen diese 25 Prozent blutungsfreier Patienten unter zVT? Hier zitiert das IQWiG eine Übersichtarbeit von Professor Miesbach, in der die untere Inter-Quartile-Range in der Blutungshäufigkeit der Hämophilie-Patienten null war. Aus dieser Tatsache, dass die untere

Inter-Quartile-Range, die 25 Prozent entspricht, null war, wird geschlossen, dass offenbar 25 Prozent der Patienten blutungsfrei sind. Das ist nicht richtig.

Wenn man zum Beispiel in die SPINART-Studie schaut – das ist die am ehesten vergleichbare Studie –, da sind knapp 50 Prozent der Patienten auf Faktor-VIII-Therapie über ein Jahr blutungsfrei. Länger laufende Daten haben wir nicht. Aber die Annahme, auf 25 Prozent Blutungsfreiheit in der Vergleichstherapie eine Power-Berechnung zu machen, ist schon deshalb falsch, weil diese 25 Prozent ein Missverständnis aus dieser Übersichtsarbeit von Herrn Miesbach sind. Die tatsächliche Zahl liegt deutlich höher. Wie gesagt, ich würde hier die SPINART-Studie zitieren. Da liegt sie bei fast 50 Prozent in einem Jahr, und über drei Jahre wird es entsprechend etwas weniger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Tiede. – Ich frage Herrn Hastedt: Ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Hastedt: Ich habe eine Rückfrage an Herrn Tiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Hastedt: Sie sagen, die 350 reichen aus Ihrer Sicht nicht. Aber die Frage wäre dann: Wie viele Patienten müsste man nach Ihrer Ansicht rekrutieren, um hier etwas ableiten oder die AbD erfolgreich durchführen zu können? Was wäre aus Ihrer Sicht der Schwellenwert und warum? Woran würden Sie den festmachen? Im IQWiG-Konzept hat das IQWiG eine Grafik dargestellt, aus der ersichtlich ist, dass bei einem großen Effekt der Gentherapie auch die benötigte zu rekrutierende Patientenzahl auf deutlich unter 200 in Summe in beiden Studienarmen absinken würde. Vielleicht können Sie das vor dem Hintergrund noch einmal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tiede.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Sie beziehen sich auf Abbildung 1 in der IQWiG-Grafik: Stichprobengröße bei einer 1:1-Rekrutierung, Anzahl der Responder in der Vergleichstherapie, wird 25 Prozent für die schwarze Kurve vorausgesetzt. Wenn wir uns vorstellen, dass 80 Prozent der Patienten unter Gentherapie blutungsfrei wären, wären hier knapp 250 Patienten zu rekrutieren. 250 Gentherapie-behandelte Patienten werden wir nicht erreichen. Da bin ich mir ziemlich sicher.

Wie ich gerade dargestellt habe, sind diese 25 Prozent nicht korrekt. In der SPINART-Studie – das ist die einzige randomisierte Studie zur Effektivität der Prophylaxe bei Erwachsenen – hatten wir ungefähr 50 Prozent blutungsfreie Patienten unter Faktor-VIII-Prophylaxe. Das ist ein realistischer Vergleich. Wenn die Vergleichstherapie ungefähr 50 Prozent blutungsfrei ist, dann ist die Effektgröße viel kleiner, selbst dann, wenn die Gentherapie extrem effizient ist. Nehmen wir einmal an, die Gentherapie schafft 90 Prozent Blutungsfreiheit. Wenn wir das mit 50 Prozent Blutungsfreiheit vergleichen – das halte ich in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für realistisch –, dann werden die erforderlichen Patientenzahlen sehr groß, erst recht, wenn wir bei der verschobenen Nullhypothese bleiben.

Um das realistisch und mit großer Wahrscheinlichkeit erfolgreich zu machen, schlagen wir vor, den Endpunkt zu wechseln und nicht auf diese Prozent blutungsfrei zu setzen. Wir wissen zu wenig über Prozent Blutungsfrei, um eine so langlaufende AbD auf so etwas aufzubauen. Wir schlagen vor, back to the roots. Was macht Gentherapie? Sie macht Prophylaxefreiheit und Faktorexpression. Da wären die Voraussetzungen klar, und wir könnten eine schöne AbD machen, in der wir mit akzeptablen Konfidenzintervallen die Rate der prophylaxefreien und exprimierenden Patienten über drei Jahre untersuchen. Da würde die Zahl absolut realistisch sein, die wir auch behandeln werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Tiede. – Herr Hastedt, okay?

Herr Dr. Hastedt: Ja, ich denke, das ist okay. Ich habe immer noch nicht verstanden, was Ihr Schwellenwert wäre, ab dem man die AbD mit einem Blutungsendpunkt durchführen könnte.

Das hatte ich gefragt. Zur Richtigstellung: In der IQWiG-Grafik steht nicht, dass man 200 Patienten mit Gentherapie rekrutieren muss, sondern das bezieht sich, glaube ich, auf die gesamte Stichprobengröße, was auf der Y-Achse steht, und läuft in Abhängigkeit von der Effektstärke bis in einen Bereich hinein, der deutlich niedriger liegt.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Nein, Herr Hastedt, das stimmt nicht. Schauen Sie sich die Grafik an. Dort sind 35 Prozent hellgrau, und da steigt die Kurve bereits dramatisch an. Wenn wir 50 Prozent, was wir nicht in dieser Grafik haben, für die zweckmäßige Vergleichstherapie ansetzen, dann passt die Kurve kaum noch ins Bild und wird Minimum 250 Patienten in Therapie benötigen. Diese schwarze Kurve sieht toll aus, ja. Aber das ist unter der nicht akzeptablen Annahme, dass 25 Prozent der Patienten unter Faktorprophylaxe blutungsfrei sind. Die Annahme ist zu pessimistisch und nicht durch Evidenz gedeckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tiede. – Herr Vervölgyi. Er wird uns seine Ratio erklären. Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht beginne ich mit dem Punkt der Ratio und den 25 Prozent. Tatsächlich ist es so, dass die Mediane in der Arbeit von Herrn Miesbach alle über Null waren. Das heißt, dass der Anteil der Patienten mit Blutungsfreiheit höchstens 49 Prozent sein konnte, zumindest bezogen auf diese Arbeit. Deshalb haben wir uns auf die 25 bzw. 35 Prozent in unserer Fallzahlschätzung bezogen. Ich habe in Ihrer Stellungnahme gelesen, dass der Anteil von zero bleeding in jedem Sechsmonatszeitraum circa bei 30 bis 40 Prozent liegt. Das ist eine andere Zahl, als die, die Sie gerade genannt haben, Herr Tiede. Bezogen auf einen Sechsmonatszeitraum, wenn wir eine Beobachtungszeit von drei Jahren annehmen, kann man fragen: Wie hoch wird die Rate nach drei Jahren bei diesen Patienten sein, wenn die 30 bis 40 Prozent stimmen? Die Zahlen, die ich jetzt gehört habe, gehen ziemlich auseinander.

Das Andere, das ich mich gefragt habe, ist: Sie gehen die ganze Zeit von 350 Patienten aus. Natürlich sind große Anpassungen im Register notwendig. Das ist richtig. Da sind wir uns alle einig. Die sind auch mit Anstrengung verbunden, das sehen wir, glaube ich, alle so. Natürlich gehört auch dazu, den Anteil der Patienten in Einzelmeldungen zu erhöhen. Die Anstrengungen dahin gehend müssten wir noch einmal überdenken. Da ist meine Frage, wie realistisch Sie das einschätzen oder welche Hürden dem entgegenstehen würden, wenn man diese Zahl maßgeblich erhöhen könnte, wenn man die nötigen Mittel dazu hat.

In Ihrem Vorschlag geht es eigentlich um eine einarmige AbD, sage ich einmal. Die AbD in sich ist erst einmal vergleichend angelegt, um Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu haben. Jetzt schlagen Sie vor, das einarmig zu machen, verbunden mit einem Endpunkt, bei dem man die Patientenrelevanz hinterfragen kann. Was bedeutet es für den Patienten, ob er 5 Prozent Restaktivität hat? Gibt es dazu Daten, dass das für Blutungen ein valides Surrogat ist? Haben Sie Daten dazu, dass man sich darauf beziehen könnte?

Sie haben davon gesprochen, dass Therapieänderungen im Verlauf auftreten. Das kann natürlich sein. Das hat man in anderen Fällen, zum Beispiel bei Onasemnogen und Risdiplam, auch gesehen, insbesondere bei Onasemnogen, dass im Verlauf, als das Risdiplam dazugekommen ist, die Anzahl der Patienten in der Vergleichsgruppe weniger wird. Man kann meines Erachtens in der Auswertung damit umgehen, indem man zum Beispiel erst einmal durchbeobachtet, diese Patienten gegebenenfalls zensiert etc. Es gibt Wege, damit umzugehen. Das fände ich besser, als von der vergleichenden Natur der AbD wegzurücken. Es wäre meines Erachtens eine gute Chance, das hier zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Als erstes hat sich Herr Tiede gemeldet, dann bitte ich die anderen Kliniker, wenn sie Ergänzungen haben, die Hand zu heben. Herr Tiede, bitte.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Herr Vervölgyi hat bemerkt, dass in der Prozentzahl blutungsfreier Patienten schwankende Angaben sind. Dazu kann ich nur sagen: Das ist eine sehr wichtige Annahme für die Fallzahlberechnung. Deshalb ist mir die Herangehensweise des

Rapid Report, zu sagen, erste IQR ist null, die zweite IQR ist meistens nicht ganz null, deshalb werden es irgendwie 25 bis 50 Prozent sein, methodisch zu unsicher. Ich würde in die einzelnen Studien schauen, wie viele Prozent es waren. Da ist die von mir zitierte SPINART-Studie die beste Repräsentation für die klassische Faktor-VIII-Prophylaxe als zVT.

Die anderen von mir genannten Raten, die teilweise 30 Prozent, auch einmal 60 Prozent Blutungsfreiheit annehmen, sind jeweils einzelne, neuere Studien, teilweise mit moderat Halbwertszeit-verlängerten Faktorkonzentraten. Wir haben hier ein wirklich buntes Bild. Aber die 25 Prozent sind sicherlich die für die Fallzahlbestimmung optimistischste Annahme, die man überhaupt treffen konnte. Eine Studie, in der 25 Prozent blutungsfreie Patienten herausgekommen sind, ist mir in den letzten Jahren nicht mehr untergekommen.

Die zweite Frage von Herrn Vervölgyi war: Wir sprechen uns für eine einarmige AbD aus, weil wir den Vergleich mit dieser Vergleichsgruppe so verzerrt finden, dass wir nicht denken, dass wir ein seriöses Journal finden, so etwas überhaupt zu publizieren. Warum die 5 Prozent in einer einarmigen Betrachtung? Die hat in erster Linie die Rationale, dass die Welt-Hämophilie-Gesellschaftsleitlinie heutzutage eine Prophylaxe mit Talspiegeln zwischen drei und fünf Prozent empfiehlt. Wenn man da den höchsten Anspruch nimmt, die Prophylaxe soll mindestens fünf Prozent halten, würden wir daraus diese 5 Prozent ableiten, die auch eine Gentherapie mindestens liefern muss, sonst käme die Prophylaxe wieder als notwendige Therapie in Betracht.

BioMarin kann wahrscheinlich aus den laufenden Studien, aus der Phase-III-Studie noch mehr beitragen, wann Patienten wieder begonnen haben, eine Prophylaxe anzufangen. Danach könnten wir vielleicht Frau Reichert fragen. Ansonsten gibt es keine formale Etablierung der Faktorexpression als Surrogatparameter für Blutung. Aber Blutung ist ein multifaktorielles Outcome, in das viele andere Dinge, die von der Gentherapie nicht gelöst werden, eingehen, wie zum Beispiel Gelenkstatus usw. Dazu werden wir in der AbD absehbar keinerlei Daten haben, um das zu korrigieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tiede. – Jetzt haben sich Herr Professor Klamroth und Herr Professor Oldenburg gemeldet. Ich weiß nicht, ob Herr Miesbach gewunken hat. Danach würde an Frau Reichert noch einmal die Frage richten, die gerade von Herrn Professor Tiede adressiert wurde. Bitte schön, Herr Klamroth, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Klamroth (GTH): Danke, Herr Hecken. – Ich möchte das mit der Blutungsfreiheit ergänzen. Wir schauen, wenn wir Evidenz haben, immer nach hinten. Aber die rapide Hämophilie hat sich gerade in den letzten zwei, drei Jahren deutlich verbessert. Andreas Tiede hat es angedeutet. Wir streben heute deutlich höhere Talspiegel an als noch vor drei, vier Jahren. Unser Ziel ist es, mit den Therapien auf dem Markt Blutungsfreiheit zu erreichen. Sowohl die Welt-Hämophilie-Gesellschaft als auch die deutsche Leitlinie empfiehlt seit gut zwei Jahren höhere Talspiegel in der Hämophilie A. Damit sind die Blutungen deutlich reduziert und mehr Patienten blutungsfrei, als wenn wir auf die Studien zurückgreifen, die uns zur Verfügung stehen, weil sich die Therapie erheblich verändert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Klamroth. – Herr Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich würde gern noch einmal zu den Einzelmeldungen und dem Anteil Stellung nehmen. Da ist nach oben hin eine Begrenzung, die irgendwo zwischen 85 und 90 Prozent liegt. Das ist der Anteil der Patienten, die nicht möchten, dass Daten von ihnen in einem Register sind. Das sind zehn bis 15 Prozent der Patienten, selbst dann, wenn man sehr eindringlich gegenüber den Patienten den Wunsch äußert und den Sinn des DHR-Registers unterstreicht. Dann ist es eine Herausforderung für die Zentren. Für viele Zentren ist es jetzt schon eine Herausforderung, aber es ist gesetzlich vorgeschrieben, die Daten zu generieren. Aber wenn sich die Datenmenge deutlich erhöht, muss in den Zentren von der Kapazität her die Voraussetzung dafür geschaffen werden, diese Einzelmeldungen zu tätigen. Es ist eine Herausforderung, dem nachzukommen, selbst bei größtmöglichem Wunsch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Herr Professor Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Ich kann dem, was meine Kollegen gesagt haben, nur zustimmen, insbesondere der Anzahl zur Blutungsrate. Gerade was aktuellste Studien betrifft, ist die Blutungsrate noch einmal deutlich niedriger. Das macht den Vergleich schwierig und würde eine höhere Anzahl von Patienten unter Gentherapie erfordern, die in diese Vergleichsuntersuchungen eingeschlossen werden.

Das bringt mich zum nächsten Punkt. Das ist die voraussichtliche Anzahl an Patienten, die mit Gentherapie behandelt werden. Sie wissen, es handelt sich hier um eine sehr innovative Therapie. Alle haben entweder eine extrem limitierte oder keine Erfahrung mit der Anwendung von Gentherapie in der Gerinnung. In der Hämatologie oder anderen Indikationen sieht es anders aus. Diese Therapie stellt die Hämophilie-Zentren vor neue Herausforderungen. Hier sind wir dabei, die Struktur, die Kenntnisse, die Fähigkeiten in den Hämophilie-Zentren zu schaffen. Das ist nicht innerhalb weniger Monate möglich. Das erfordert einen längeren Zeitraum.

Darüber hinaus werden Patienten nach Zulassung jetzt nicht sofort in großem Umfang mit der Gentherapie der Hämophilie behandelt werden. Sie haben gehört, es gibt eine Reihe an Ausschlusskriterien. Selbst dann wird sich nicht jeder Patient, der infrage kommen würde, einer Gentherapie-Behandlung unterziehen, weil die Vergleichstherapie auch schon sehr gut und sicher ist und noch sicherer wird.

Das alles limitiert die Anzahl der infrage kommenden Patienten, die sich innerhalb eines übersichtlichen Zeitraumes von einem bis drei Jahren in Deutschland mit Gentherapie behandeln lassen würde. Daher ist das ein Faktor, der in Ihren statistischen Berechnungen berücksichtigt werden kann. Das heißt, wenn Sie von Berechnungen ausgehen, die eine Patientenzahl von 300 plus erforderlich macht, kann es durchaus sein, dass es allein daran schon scheitert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Miesbach. – Jetzt Frau Reichert. Herr Tiede hatte angesprochen, ob Sie möglicherweise noch etwas im Zulauf, in der Pipeline haben. Können Sie dazu etwas sagen? Möchten sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Reichert (BioMarin Deutschland): Ja. Herr Harris wird Ihnen dazu etwas sagen.

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

Herr Harris (BioMarin Deutschland): Hallo. Ich glaube, die Frage war, wie viel zero bleeding Patienten wir in unseren aktuellen Studien haben. Nach dem Jahr drei ist es unter 25 Prozent, im Jahr zwei waren es 86 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Harris.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Entschuldigung, Simon. Die Frage war: – Now I hear a translation, of what I'm saying.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können fortfahren. Machen Sie es in Englisch und dann lassen wir es für die Protokollantin translatieren. Dann wird es einfacher.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Okay. – Simon Harris, das ist eine wichtige Frage. Die Frage ist: Gibt es eine Berechtigung für Faktor-VIII-Aktivität von mindestens 5 Prozent, um eine Wiederaufnahme der Prophylaxe zu vermeiden? Haben Sie etwas in Phase-III-Studien gesehen, das einen Bezug zwischen einem bestimmten Prozentsatz der F-VIII-Aktivität und einer Wiederaufnahme der Prophylaxe darstellen würde?

Herr Harris (BioMarin Deutschland): Das ist eine gute Frage. Nein. Alle Patienten, die unter 5 Prozent gesunken sind, haben auch Prophylaxe wieder aufgenommen zu dem Zeitpunkt in unseren Studien. Es ist keine klare Korrelation zu diesem fünfprozentigen Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Harris. – Herr Vervölgyi, waren Sie in der ersten Runde durch, dann würde ich Herrn Jantschak und Frau Teupen das Wort geben. Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Für die erste Runde bin ich durch, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Es geht darum, dass Patienten, die AAV5-Antikörper aufzeigen, laut Zulassung nicht für die Therapie mit Valoctocogen infrage kommen. Im Rahmen einer Diskussion des IQWiG um diese mögliche Vollerhebung ging man davon aus, dass auch in der Kontrollgruppe eine Erhebung dieses AAV5-Status notwendig sei. Ich habe den pU in der Stellungnahme so verstanden, dass das eigentlich nicht notwendig ist, da dieser AAV5-Status keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, sondern ein spezifisches Ausschlusskriterium nur für die Gentherapie ist, aber nicht im Sinne eines Confounders, den man per se erheben muss, zu verwerten ist. Dazu hätte ich gern einige Informationen von den Vertretern der Fachgesellschaften, da sich zumindest aus den Stellungnahmen ein eher heterogenes Bild gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte für die Fachgesellschaften beginnen? – Ich gebe zu Protokoll, Herr Harris hat bei dem, was Herr Jantschak gesagt hat, genickt. – Herr Tiede, bitte.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Herr Jantschak, das haben Sie gut formuliert. Diesen AAV-Status in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erheben, ist nicht sinnvoll, weil er kein Confounder des Schweregrads der Hämophilie ist. Er ist lediglich ein technisches Ausschlusskriterium für die Gentherapie. Wir raten davon ab, in einer zweckmäßigen Vergleichstherapiegruppe, falls es sie notwendigerweise geben muss, Dinge zu erheben, die dort nicht unbedingt erhoben werden müssen, weil wir im Bereich der nicht-interventionellen Studien sind, so etwas nicht vorschreiben können, auch womöglich die Problematik, dass die Hälfte der schweren Hämophilie-Patienten bislang die Einzelerfassung verweigert. Das wird nicht besser, wenn wir den Datensatz um Dinge erweitern, für die die Patienten kein Verständnis haben, dass sie erhoben werden. Das gilt übrigens auch für patientenrelevante Outcomes, die in unserem Kreis vielleicht als besonders patientenfreundlich zu erheben gelten. Aber das sehen Patienten selbst nicht unbedingt so, dass die Erhebung von solchen Lebensqualitäts- und psychologisch, sozial assoziierten Datenpunkten – – Da rennen wir nicht nur offene Türen ein. Die 50 Prozent, die jetzt schon nicht teilnehmen, steigen womöglich sogar noch an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Miesbach, dann Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Dem kann ich nur zustimmen. Darüber hinaus wäre es technisch nicht einfach. Der Test ist anspruchsvoll. Es gibt weltweit nur wenige Labore, die diesen Test momentan anbieten. Darüber hinaus ist es nicht wissenschaftlich interessant oder sinnvoll. Es gibt Studien, die die Prävalenz an den verschiedenen Antikörpern in verschiedenen Ländern gegen AAV5 untersucht haben, zum Beispiel eine kürzlich erschienene Studie von Herrn Klamroth, in der es eindeutige Daten zur Prävalenz gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Miesbach. – Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Mein Beitrag hat sich durch die Ausführungen von Herrn Professor Tiede erübrigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann frage ich Herrn Jantschak: Ist die Frage beantwortet? – Ja. Dann gehe ich zu Frau Teupen, Patientenvertretung. Danach wäre Herr Vervölgyi wieder an der Reihe.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage – es wurde schon angedeutet – zur Faktorexpression. Herr Professor Tiede, wenn man sagen würde, man nimmt es eventuell als ein Surrogat für Prophylaxe, wäre dann nicht die Prophylaxe Ja/Nein eigentlich der primäre Endpunkt, wenn man das so formulieren möchte? Noch einmal zur Frage des Vergleichs: Ich habe es so verstanden, dass einige Patienten auf Emicizumab umgestellt werden und hier die Effekte eigentlich gleich oder ähnlich sind, vermutlich mit der Gentherapie und deshalb keine Unterschiede mehr zu ... (akustisch unverständlich). Gibt es aus Ihrer Sicht Hinweise auf unerwünschte Ereignisse durch die Gentherapie? Die sind für so eine AbD auch wichtig. Können Sie dazu noch etwas sagen? Das würde uns interessieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Tiede.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Vielen Dank, Frau Teupen. Das sind sinnvolle Fragen, die dem hier eine neue Richtung geben. Zu den Nebenwirkungen in der Gentherapie ist zu sagen, dass wir es mit neuartigen Nebenwirkungen zu tun haben, die in ihrer Quantität auch berechtigtermaßen in einer AbD erfasst werden sollten. Patienten müssen mit Kortikosteroiden behandelt werden, was wiederum weitere Nebenwirkungen nach sich ziehen kann. Dies als wichtige sekundäre Endpunkte in eine AbD aufzunehmen, finde ich wichtig.

Dann haben Sie nach Emicizumab gefragt. Tatsächlich ist es so, dass zumindest kurzfristig die Effektivität von Emicizumab so hoch zu sein scheint, dass sie eine Konkurrenz für die Gentherapie darstellt. Ob sich das langfristig so hält, weiß man noch nicht. Aber zumindest kurzfristig muss man sagen, Patienten akzeptieren keine Therapien mehr, in denen sie dauerhaft hohe Blutungsraten haben. Die würden entweder auf Emicizumab wechseln, wovon sehr niedrige Blutungsraten bekannt sind, oder in Zukunft Kandidaten für die Gentherapie sein. Das verzerrt das alles natürlich erheblich.

Dann haben Sie gefragt, ob der primäre Endpunkt nicht einfach Beginn der Prophylaxe sein sollte. Ja, da stimme ich Ihnen völlig zu. Das ist auch für die Kostenträger das Entscheidende. Ist der Patient nach Gentherapie prophylaxefrei, ja oder nein. Das ist der große ökonomische Hebel. Die Prophylaxe ist das, was bei der Hämophilie sehr viel Geld kostet, nicht die einzelne Blutungsbehandlung. Ich schlage vor, diese 5 Prozent zusätzlich hinzunehmen, um das zu verschärfen. Ansonsten könnte es sein, dass Patienten, die nur noch wenig Faktor exprimieren und eigentlich eine Prophylaxe haben müssten, entweder ihren Ärzten zuliebe auf die Prophylaxe verzichten, weil sie der Gentherapie eine hohe Wirksamkeit bescheinigen wollen, oder sie sind vielleicht der Anwendung der Prophylaxe leid geworden und versuchen deshalb, sie selbst bei niedrigster Faktor-VIII-Expression weiterhin nicht durchzuführen. Deshalb hätte ich gern den wichtigen Endpunkt Prophylaxe nicht mehr nötig, zusätzlich ergänzt durch etwas Objektives wie die Faktor-VIII-Expression. Das gibt uns mehr Sicherheit in der Kombination von beidem, mindestens 5 Prozent und keine Prophylaxe nötig. Es ist sicher, dass die Gentherapie wirkt. Das wollen wir am Ende bewirken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Professor Tiede. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann wieder Herr Vervölgyi vom IQWiG, danach Herr Jantschak noch einmal. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich würde gern zu dem Vektor, dem AAV5, eine Frage stellen. Sie haben gesagt, das wäre ein rein technischer Faktor. Unter der Annahme, dass es so ist und tatsächlich nicht mit dem Outcome, der für die Patientinnen und Patienten korreliert, dass man den gegebenenfalls in der Auswahl der Patienten für die AbD ignorieren könnte, dass man sagen kann, man würde alle die Patienten nehmen, die für die Gentherapie infrage kommen. Dann würde man das Problem, das Sie genannt haben, dass man das in einer nicht interventionellen Studie aufwendiger Tests nicht machen könnte und dürfte, umgehen,

sodass man die Patienten mit AAV5-positivem Status, die die Gentherapie nicht bekommen könnten, in den Kontrollarm nimmt.

Das hätte mehrere Vorteile. Das eine wäre, dass man direkt den Beobachtungsstart hätte. Das ist an sich schon ein Problem in der Situation, in der die meisten Patienten sowieso schon unter Faktor-VIII-Präparaten sind.

Das andere – da bin ich mir nicht sicher – wäre die Frage, ob das nicht gleichzeitig die Patientenzahl erhöhen würde, die für die AbD infrage kommt, sodass man tatsächlich beim Vergleich bleiben könnte. Natürlich müsste man alle anderen Faktoren weiter mit erheben, auch weiter für Confounder adjustieren. Das wäre nicht der Punkt, nur dass man diesen Punkt, den AAV5-Status, zumindest bei der Auswahl der Patienten ignorieren könnte. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer kann darauf replizieren? – Bitte schön, Herr Oldenburg und dann Herr Klamroth.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Das ist ein unabhängiger Parameter, auch unabhängig von den anderen Parametern. Der würde die zur Verfügung stehende Patientenzahl erhöhen. Der ist in die Reduktion mit 28 Prozent eingegangen, sodass die Patientenzahl entsprechend erhöht würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klamroth, bitte.

Herr Prof. Dr. Klamroth (GTH): Das hätte ich genauso beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi, Nachfrage oder okay?

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe keine Nachfrage. Die Restunsicherheit bleibt, dass man diesen Faktor ignorieren würde. Das wäre eine Abwägung zwischen Unsicherheit und der Machbarkeit der AbD, die hier an verschiedenen Stellen infrage gestellt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reichert.

Frau Dr. Reichert (BioMarin Deutschland): Ich habe noch eine Anmerkung zu dem, was Sie gerade gesagt haben, Herr Vervölgyi. Das ist, dass man dann automatisch den gleichen Startpunkt hat. Wenn man nur die AAV5-positiven in Betracht zieht, hat man einerseits einen guten vergleichbaren Startpunkt, aber das sind viel zu wenige, weil das nur 30 Prozent sind, wenn man nur die nimmt. Der AAV-Status hat zwar keinen Einfluss direkt auf die Hämophilie, ist aber vergesellschaftet. Je älter der Patient, desto höher die Wahrscheinlichkeit, AAV-positiv zu sein, und er ist damit ein indirekter Marker für eine ältere Population. Ein reiner Vergleich AAV-positiv/negativ geht nicht. Aber ich sehe Ihrem Nicken an, dass das nicht das war, was Sie eben im Sinn hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, das hatte ich nicht im Sinn. Natürlich muss man die Confounder weiter erheben, muss auch für das Alter adjustieren. Das ist keine Frage. Es darf weder direkt noch indirekt mit dem Outcome korrelieren, und – da haben Sie vollkommen recht – das gilt auch für das Alter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Jantschak noch einmal, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Das Valoctocogen ist seit September 2022 in Deutschland auf dem Markt. Die Nutzenbewertung hat auch zu dem Zeitpunkt begonnen. Können Sie sagen, bei wie vielen Patienten der Wirkstoff schon angewendet wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen, möchte dazu etwas sagen? Frau Reichert, bitte.

Frau Dr. Reichert (BioMarin Deutschland): Im Moment ist der noch nicht bei einem Patienten angewandt worden, weil sich die Patienten jetzt in der Testphase für die AAV-Positivität befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Wie viele Patienten befinden sich in dieser Testphase? Das sind ja potenzielle Kandidaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Reichert.

Frau Dr. Reichert (BioMarin Deutschland): Dazu kann ich im Moment nichts sagen.

Herr Dr. Jantschak: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie haben es probiert, Herr Jantschak. Ich weiß nicht, wie wir noch weiterkommen können. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Ich glaube, wir haben es jetzt auch rauf und runter diskutiert. – Frau Reichert, möchten Sie noch einmal kurz zwei, drei Punkte adressieren oder auf Ihr Eingangsstatement Bezug nehmen? – Bitte.

Frau Dr. Reichert (BioMarin Deutschland): Sehr gern. – Das, womit wir mit dem Eingangsstatement angefangen haben, hat sich sehr breit als Konsensus herausgebildet, dass erstens der vorgeschlagene Vergleich zwischen Faktor-VIII-therapierten Patienten und der Gentherapie aufgrund der Patientenzahlen so nicht gemacht werden kann. Wir haben sehr tief beleuchtet, dass die Parameter wichtig sind, dass man sich Blutungsfreiheit oder Faktor-VIII-Spiegel mit und ohne Rückkehr zur Prophylaxe genau anschauen muss und, was wir am Anfang hatten, dass das DHR in der Lage sein muss, diese Parameter einzuführen. Es hat sich aus meiner Sicht super angehört, dass es deutlich schneller als ein Jahr sein kann, das technisch umzusetzen. Das war unter dem Vorbehalt, dass die ganzen Parameter wirklich komplett miteinander besprochen worden sind und der Lenkungsausschuss, der das vorher freigeben muss, damit einverstanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Reichert. Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Antworten gegeben haben. Herzlichen Dank an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Selbstverständlich danke an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir werden das noch einmal diskutieren und zu wägen haben, was heute in der letzten guten Stunde, eine Stunde zehn Minuten hat es gedauert, besprochen worden ist. Ich bedanke mich bei Ihnen und schließe die Sitzung für heute. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:11 Uhr

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

BioMarin

„Auf der Grundlage von Daten zu prospektiven intraindividuellen Vergleichen zwischen Faktor VIII-Behandlung und Gentherapie wurde ROCTAVIAN® die bedingte Zulassung erteilt. BioMarin ist der Meinung, dass das Studiendesign der Zulassungsstudien geeignet ist, die Nutzenbewertung zu unterstützen. Hier war die Überlegenheit gegenüber der Gentherapie im Vergleich zur vorherigen Faktor-VIII-Prophylaxe gezeigt worden ($P < 0.0001$). Dieses Design fußt auf Erwägungen zur realistischen Umsetzung. Ein adjustierter Kohorten-Vergleich im Falle einer Gentherapie in der Hämophilie ist einem intraindividuellen Vergleich unterlegen. Gründe hierfür sind Confounder (z.B. Alter, Lebensweise, Vorthherapie, Gelenkstatus) und die Größe der Vergleichspopulation.“

CSL Behring

„Der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich (intraindividueller Vergleich) weist eine ausreichend hohe Aussagesicherheit auf, um den Zusatznutzen von Valoctocogen Roxaparvovec im Vergleich zur adäquaten Behandlung mit derzeitigen FVIII-Therapien quantifizieren zu können.“

Bewertung des G-BA

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

Derzeit liegen für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec nur Daten ohne einen direkten Vergleich gegenüber bestehender Therapiealternativen vor. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Valoctocogen Roxaparvovec im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen und die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Patientenpopulation

BioMarin

„In Bezug auf die AAV-5-Antikörper-Testung ist anzumerken, dass diese für die Vergleichsgruppe eine Intervention darstellen würde, die durch die Regularien einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie nicht abgedeckt werden kann. Die Gentherapie wird nur an AAV5-Antikörper-negativen Patienten verabreicht. Der AAV5-Antikörper-Status von Faktor-VIII-Prophylaxe-Patienten wird lediglich zur Bestimmung einer Eignung für die Gentherapie erhoben. Eine Beeinflussung des Phänotyps der Hämophilie A durch den AAV-5-Status ist biologisch unplausibel, da eine natürliche Infektion mit dem nicht-pathogenen Helfervirus AAV-5-Virus keine Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf der Hämophilie A hat. Allerdings ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit AAV-Antikörper zu entwickeln mit höherem Alter steigt, daher sollte für das Alter adjustiert werden. Unter dieser Bedingung kann der AAV-5-Status bei einem Vergleich von mit ROCTAVIAN® behandelten Patienten mit

Faktorkonzentrat behandelten Personen aus dem DHR-Register ignoriert werden. Der AAV5-Status wird nur für DHR-Teilnehmer erfasst, die eine Gentherapie erhalten.“

CSL Behring

„Im Konzept werden zudem als zu betrachtende Population „erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A [...] *ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)*“ benannt. Dies impliziert, dass auch Patienten, die aus anderen medizinischen Gründen nicht für eine Gentherapie infrage kommen oder diese aus sonstigen Gründen ablehnen und somit für die Prophylaxe-Vergleichspopulation infrage kämen, trotzdem auf vorbestehende Antikörper gegen das eingesetzte Vektorkapsid getestet werden müssten, da sonst die zur Verfügung stehende Prophylaxe-Vergleichspopulation noch weiter reduziert werden würde (nämlich auf die Gentherapie-willigen Patienten, die durch die Testung auf nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) von der Therapie ausgeschlossen wurden).“

DGHO/GTH/DGTI

„Derzeit sind im DHR etwa 2000 Patienten mit schwerer Hämophilie A registriert. Unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien der Gentherapie und der Teilnahme an der Einzeldatenerfassung im DHR reduziert sich diese Zahl erheblich:

- Chronische Lebererkrankung (20%) (Qvigstad et al., 2018)
- Vorgeschichte von Hemmkörper (kumulative Inzidenz 25%) (Peyvandi et al., 2016)
- Neutralisierende AAV5-Antikörper (28%) (Klamroth et al., 2022)
- Unter Prophylaxe mit Emicizumab (15%, Tendenz steigend) (Mondorf et al., 2022) [...]

Wendet man alle Ausschlussgründe konsequent auch auf die ZVT-Population an, ist eine AbD gem. des IQWiG-Konzepts mit hoher Wahrscheinlichkeit selbst bei Vollerfassung nicht mehr machbar.

[...]

Unklar bleibt im IQWiG-Konzept, wie mit Patienten umzugehen wäre, die während der mind. 3-jährigen Beobachtung im ZVT-Arm auf eine andere Therapie wechseln (z.B. Emicizumab oder neu zugelassene Therapien). Ferner bleibt unklar, wie mit Patienten umzugehen wäre, die nach unzureichendem Gentherapie-Erfolg wieder eine anderweitige Prophylaxe beginnen.“

Bewertung des G-BA

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte erheben und auswerten.

Der AAV5-Antikörperstatus ist ein relevantes Kriterium bei der Therapieentscheidung für bzw. gegen die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec, wird aber derzeit nicht regelhaft bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A erhoben. Es wird angenommen, dass der AAV5-Antikörperstatus keinen Zusammenhang mit dem Schweregrad der Hämophilie hat und den Krankheitsverlauf nicht beeinflusst. Daher wird in der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen die Patientenpopulation insgesamt nicht auf die fehlende Nachweisbarkeit von AAV5-Antikörpern eingeschränkt.

Zum Umgang mit einem Therapiewechsel während der Datenerhebung wird seitens des G-BA empfohlen, die Erstbehandlung für die Gruppenzuordnung heranzuziehen und im Sinne einer

Treatment-Policy-Strategie auszuwerten. Darüber hinaus sollten Therapiewechsel mit Sensitivitätsanalysen adressiert werden.

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers, vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen.

Komparator

CSL Behring

„Bereits zum jetzigen Zeitpunkt gibt es mit Hemlibra® eine zusätzliche Therapiemöglichkeit, die nicht im Rahmen der definierten zVT erfasst wird, die in den letzten Jahren aber einen zunehmenden Versorgungsanteil – bei einem weiter steigenden Trend – eingenommen hat.“

Die Zulassung weiterer Nichtfaktorthérapien ist zu erwarten. Dadurch wird die für die Kontrollgruppe zur Verfügung stehende Patientenpopulation in den nächsten Jahren kleiner werden. Zudem sind im Sinne einer patientenindividuell optimierten Versorgung zunehmend Therapiewechsel zu erwarten, womit eine durchgängige Beobachtung unter der zVT nicht für alle Patienten gewährleistet werden kann. Beide Aspekte wirken sich weiter negativ auf die Realisierbarkeit der AbD im Hinblick auf die notwendige Patientenrekrutierung aus. Zudem erfolgt auch ein Therapiewechsel auf zukünftige Nichtfaktorthérapien nicht zufällig, was die bereits angesprochenen systematischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen weiter erhöhen wird.“

Roche Pharma

„Emicizumab (Hemlibra®) verfügt als rekombinanter, humanisierter, bispezifischer monoklonaler Antikörper u.a. über eine Zulassung zur Therapie der schweren Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper, wie sie das IQWiG im Rahmen des PICO-Schemas zur geplanten Datenerhebung definiert. Emicizumab hat sich im deutschen Versorgungskontext zur Therapie der Hämophilie A seither etabliert, praktische Empfehlungen zum Umgang mit der Substanz im deutschsprachigen Raum liegen vor (Holstein et al., 2020).

Vor diesem Hintergrund sollte neben den rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten Emicizumab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen und im PICO Schema ergänzt werden.“

Bewertung des G-BA

Mit Emicizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein weiteres Arzneimittel zugelassen. Die Zulassung umfasst neben der Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren seit März 2019 auch die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren.

Seitens der Fachgesellschaften wurde im Rahmen des vorliegenden Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen Emicizumab als eine weitere relevante Therapieoption für die prophylaktische Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren genannt.

In der Gesamtschau der aktuell vorliegenden Evidenz lässt sich jedoch keine einhellige Therapieempfehlung für den Einsatz von Emicizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber plasmatischen oder rekombinanten

Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, nicht belegt ist.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wird Emicizumab zusätzlich zu den rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie definiert. Die Festlegung von Emicizumab als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte definiert der G-BA als Komparator für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab. Entsprechend der genannten Ausführungen sollen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für die vorliegend geforderte Patientenpopulation Daten gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab erhoben werden.

Outcome

BioMarin

„Wir sehen es als notwendig an, dass alle Blutungen, und nicht nur die schweren, die lebensbedrohlichen Blutungen und die Gelenkblutungen erfasst werden, da im Alltag die Patienten eine beginnende Blutung häufig spüren und sofort mit zusätzlicher Faktor VIII-Gabe entgegensteuern. Andere patientenrelevante Messgrößen, einschließlich gesundheitsbezogener Lebensqualität, Gelenkfunktion und Schmerzen werden mit völlig unterschiedlichen Messverfahren in den Zentren erfasst, was die Vergleichbarkeit erschwert. Die vorgeschlagene Erhebung der Nebenwirkungen findet in den Zentren statt. Vergleiche aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden aber durch eine Verzerrung der Berichterstattung beeinflusst, die weder durch das Analysedesign noch durch statistische Methoden, wie Propensity Scores zur Kontrolle von Confoundern im Ausgangszustand, überwunden werden kann. Ebenso wie zu den Blutungen beschrieben (s.o.), gibt es in einem Beobachtungssetting die Tendenz bei einer neuartigen Therapie die Nebenwirkungen deutlich häufiger zu erfassen. Verstärkt wird dies im Fall des Vergleichs mit einer Gentherapie, da diese eine engmaschige Beobachtung im ersten Jahr nach der Applikation notwendig macht. [...]

Es ist anzumerken, dass patientenrelevante Endpunkte, einschließlich gesundheitsbezogener Lebensqualität, Gelenkfunktion und Schmerzen, sind aufgrund der individuellen Ausprägung der Hämophiliefolgen, die nicht in einem Register erfasst werden können, am sinnvollsten durch Vergleiche innerhalb eines Patienten zu beschreiben. Es wurde zum Beispiel festgestellt, dass die Restaktivität von FVIII etwa 70 % des Blutungsphänotyps ausmacht, während die verbleibenden 30 % möglicherweise mit anderen unerklärten individuellen Variablen zusammenhängen. [...]

Aufgrund dieser individuellen Variablen würden Vergleiche zwischen Kohorten für die patientenzentrierten Ergebnisse nur erschwert belastbare Daten zur Ermittlung des Zusatznutzens beitragen können, da eine Verzerrung nicht berücksichtigt werden kann.“

CSL Behring

„Das IQWiG benennt als sinnvolle Endpunkt-Operationalisierung den Anteil an Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Blutungsereignis beobachtet wird und bezeichnet diese als „Responder“. Blutungsereignisse werden in klinischen Studien im Indikationsgebiet oft unterschiedlich definiert und es bleibt unklar, ob nur Blutungen gewertet werden, deren Behandlung eine Faktorgabe notwendig macht.“

Pfizer

„Für die Stichprobenschätzung wurde der Endpunkt „Prozentsatz an Patienten ohne Blutungen“ verwendet. Jedoch wird in Hämophilie Studien nicht unbedingt dieser sehr strenge Endpunkt für die Stichprobenschätzung verwendet, sondern eher durchschnittliche ABR. Zudem gibt es noch Unterscheidungen von traumatischen versus spontane Blutungen, und Gelenkblutungen versus andere Arten von Blutungen, die über Patiententagebücher adäquat eingegeben werden müssen, um ausgewertet werden zu können. Es ist oftmals vom Patienten selbst nicht einwandfrei zu unterscheiden, ob es sich tatsächlich um eine Blutung handelt oder um einen Schmerz aus anderen Gründen. Zudem werden in Substitutionstagebücher meist nur die mit FVIII-Infusionen behandelten Blutungen dokumentiert und keine unbehandelten. [...]

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

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

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

DGHO/GTH/DGTI

„Die Sicherheit der Gentherapie bezüglich erwartbarer unerwünschter Ereignisse wurde in den Phase-3-Studien ausreichend untersucht. Hier sollte man sich auf Ereignisse mit besonderem Interesse („adverse events of special interest“) und unerwartete schwerwiegende Ereignisse („suspected unexpected serious adverse reactions“) fokussieren. Auch hier könnten internationale Register zurate gezogen werden, falls die Zahl ValRox-behandelter Patienten in Deutschland nicht ausreicht.“

Deutsches Hämophilierregister (dhr)

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

Bewertung des G-BA

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

Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Symptomatik identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvovec sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls (SP) und statistischen Analyseplans (SAP) dargelegt werden. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität hat der pharmazeutische Unternehmer darzulegen, ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an diese Anforderung möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann. Der G-BA behält sich die Prüfung vor, ob nach Vorlage des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans im Rahmen einer Abwägungsentscheidung im konkret vorliegenden Fall von der Forderung der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Abstand genommen wird, sofern die Anpassung des identifizierten Indikationsregister an diese Anforderung unverhältnismäßig wäre.

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

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

Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse, sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads, erfasst werden. Relevante spezifische unerwünschte Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet können beispielsweise die Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern, thromboembolische Ereignisse, symptomatische Leberschäden sowie maligne Neubildungen sein. Die spezifischen UEs sollten sowohl Valoctocogen Roxaparvovec als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Präparate und Emicizumab adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

Insgesamt wird seitens des G-BA die strukturierte und verpflichtende Erhebung von schwerwiegenden UEs für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie als erforderlich angesehen. Darüber hinaus wird die Erhebung von spezifischen unerwünschten Ereignissen im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als notwendig erachtet; diese sind nicht von der gesetzlich verpflichtenden Meldung von UEs an das Paul-Ehrlich-Institut umfasst.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

Deutsches Hämophilierregister (dhr)

„Die mittelfristige Finanzierung des Registers wird im derzeitigen Umfang als gesichert angegeben. Die Finanzierung von Anpassungen, die im Rahmen der Anwendungsbegleitenden

Datenerhebung beauftragt werden und des damit steigenden Betreuungsaufwands ist offen und kann nicht als gesichert angesehen werden.“

DGHO/GTH/DGTI

„Unklar ist auch, wie schnell eine solche Erweiterung des DHR erfolgen könnte und wie sie finanziert würde, sowohl auf Seiten des Paul-Ehrlich-Instituts als Träger des Registers als auch auf Seiten der medizinischen Einrichtungen, die bislang keine Erstattung für ihre Teilnahme am DHR erhalten.

Die vom IQWiG an einigen Stellen erwähnte Einbindung von internationalen Datenquellen ist auf absehbare Zeit nicht realistisch, da die erforderlichen Daten auch in keinem anderen Register erfasst werden und die Vergleichbarkeit zur Versorgungsstruktur in der Bundesrepublik – insbesondere auch für Patienten unter ZVT – in keiner Weise vorausgesetzt werden kann. Eine Harmonisierung des DHR mit nationalen Registern anderer EU-Länder ist seit Jahren im Gespräch, scheiterte jedoch bislang in der Umsetzung.“

Pfizer

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

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

Bewertung des G-BA

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

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

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

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

Im Fachaustausch wurde über die Dauer der notwendigen Anpassungen im DHR diskutiert. Seitens des Registerbetreibers wurde erläutert, dass eine technische Umsetzung der Anpassungen, beispielsweise die Erfassung von Fragebögen zu patientenberichteten Endpunkten, in weniger als ein bis zwei Jahren möglich sei.

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

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

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

BioMarin

„Wie im Rapid Report A22-20 festgestellt wurde, besteht das primäre Ziel der Behandlung darin, die Blutungsrate zu senken und im Idealfall Blutungsfreiheit zu erreichen. Die potenzielle Stichprobengröße wurde auf der Grundlage des Anteils der Patienten geschätzt, bei denen insgesamt keine Blutungen beobachtet werden. Obwohl das Erreichen von Blutungsfreiheit ein wichtiges Behandlungsziel ist, spiegelt die Verwendung dieses binären Endpunkts nicht das gesamte Spektrum der Blutungsereignisse wider. Die Häufigkeit der Blutungsereignisse lässt sich besser anhand einer kontinuierlichen Variable beschreiben, wie z. B. der annualisierten Blutungsrate (ABR), die sowohl die Veränderungen bei Patienten ohne Blutungen als auch die Veränderungen in den Blutungsraten bei Patienten mit Blutungen widerspiegeln kann.“

Die Verwendung einer kontinuierlichen Variable für die statistische Stichprobenbewertung und Analyse anstelle einer binären Variable, die von demselben klinischen Ergebnis abgeleitet ist (z. B. Blutungszahlen oder ABR im Vergleich zum Anteil der Patienten mit null Blutungen) erhöht möglicherweise die statistische Aussagekraft. Darüber hinaus ist die AbD in der derzeit vorgeschlagenen Form, die auf dem Anteil der Patienten mit Null-Blutungen (Zero-Bleed) basiert, nicht durchführbar, wenn man die Anzahl der im DHR registrierten Patienten mit schwerer Hämophilie A berücksichtigt, die ihre Daten individuell melden. Diese Einschränkung wurde im Rapid Report ausführlich beschrieben.“

DGHO/GTH/DGTI

„Die zugrunde gelegten Zahlen (Miesbach et al., 2019) sind die Quartilen der annualisierten Blutungsraten (ABR) in kurzdauernden Studien (ca. 6 Monate). IQWiG stellt fest, dass das untere Quartil meist 0 ist und setzt dementsprechend 25% der Patienten als „Responder“ unter ZVT an. De facto liegt der Anteil von „Zero-Bleeding“ in jedem 6-Monats-Zeitraum bei 30-40% (Bonanad et al., 2021) fällt aber natürlich bei längerer Beobachtungsdauer (entspr. länger dauernder Risikoexposition) kontinuierlich ab. Es gibt nach unserer Kenntnis keine Studien darüber, welcher Anteil von Patienten unter ZVT über 3 Jahre keine Blutung haben wird. Den Ausführungen des IQWiG folgend sehen wir diesen Anteil aber als entscheidenden Aspekt für die Ermittlung der Stichprobengröße an. Präziser ausgedrückt, ist eine Berechnung der Stichprobengröße auf Basis einer völlig unbekannten Rate von Patienten mit „Zero Bleeds“ unter ZVT unmöglich.“

„Ausgehend von der Definition der schweren Hämophilie A als Fehlen von Faktor VIII (<1%) und dem primären Ziel der Gentherapie, die Faktor-VIII-Aktivität wiederherzustellen und somit eine Prophylaxe mit Faktor-VIII-Konzentraten zu ersetzen, ergäbe sich ein einfacher und sicher zu erhebender Endpunkt, nämlich die Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität (z.B. >5%) bei gleichzeitig nicht wieder begonnener anderweitiger Prophylaxe.“

CSL Behring

„Die im Konzept des IQWiGs kalkulierte Fallzahl von ca. 1.000 auszuwertenden Patienten ist vor dem Hintergrund der epidemiologischen Voraussetzungen im vorliegenden Indikationsgebiet nicht erreichbar. Die zu rekrutierende Patientenzahl erhöht sich durch das notwendige komplexe Matching und durch fehlende Werte (z. B. Patienten ohne Einverständnis zur Auswertung der Daten) deutlich. Patienten mit Hämophilie A werden zunehmend auf Therapien außerhalb der definierten ZVT um- und eingestellt, wodurch sich der für die AbD verfügbare Patientenpool verkleinert. Die vom IQWiG vorgenommene Verteilung der Patientenpopulation auf Interventions- und Kontrollarm ist selbst im Szenario 1:5 nicht realistisch, da in diesem Fall bei ca. 1.000 Patienten mind. 200 auswertbare Patienten eine Gentherapie erhalten müssten.“

Pfizer

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

Es ist bekannt, dass in den interventionellen Studien die Gabe der wöchentlichen Prophylaxe strikt (z.B. mit 3 x pro Woche) vorgegeben ist, wohingegen sich in der Praxis bereits das Konzept des PK-basierten oder individualisierten Dosierens gerade nach Einführung von long-acting FVIII Produkten auch in Deutschland etabliert hat. Daher könnten die Prozentsätze mit Patienten mit 0 Blutungen stark aufgrund solcher individuellen Therapieregime variieren. [...]

In der Publikation von Olivieri et al. (2020) zeigen sich, so wie auch bei anderen non-interventionellen Studien in Deutschland oder anderen Ländern, dass die Anzahl an Patienten mit 0 dokumentierten Blutungen im non-interventionellen Setting sogar noch höher als 35% sein kann.“

Bewertung des G-BA

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

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. Mit der Gentherapie Valoctocogen Roxaparvovec wird eine funktionsfähige Kopie des Gens für den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII in die Leberzellen transfiziert, um damit den genetisch bedingten Mangel des Gerinnungsfaktors VIII zu substituieren. Erste Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec nach ein bis zwei Jahren schwächer wird. Für die Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten sollte ab Ende der Rekrutierung die Beobachtungsdauer mindestens drei Jahre betragen.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis der Endpunkte jährliche Blutungsrate (ABR) und Blutungsfreiheit durchgeführt.

Für den Endpunkt Blutungsfreiheit wurden zwei Szenarien berechnet. Hierbei ergeben sich Fallzahlen von 1554 bzw. 516 Patientinnen und Patienten unter Annahme einer 1:5 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe sowie einer Responderrate von 35 % unter der Vergleichstherapie. Bei einer Responderrate von 87,5 % der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit der Intervention ergibt sich eine Fallzahl von 516 Patientinnen und Patienten; bei einer Responderrate von 80,5 % der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit der Intervention ergibt sich eine Fallzahl von 1 554 Patientinnen und Patienten.

Für das Szenario auf Basis des Endpunktes ABR wurde gleichermaßen eine 1:5 Verteilung angenommen. Hierbei ergibt sich bei der Annahme einer ABR von 0,85 unter der Intervention und einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie eine Fallzahl von 397 Patientinnen und Patienten. Die Berechnung des Szenarios zur ABR erfolgte unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Modells und der Annahme einer Dispersion von 1,5.

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

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

Bei der Fallzahlplanung für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung ist sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten, welche eine Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten erhalten, für die Erzielung einer adäquaten Studienpower rekrutiert wird. Diesbezüglich wird auf die Ausführungen unter 2.2.1 in den Tragenden Gründen zur Bestimmung von Emicizumab als Komparator für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen verwiesen.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl

führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

BioMarin

„BioMarin stellte auf dem Kongress der International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) im Jahr 2022 eine Analyse vor, in der die in der Rollover-Population der Studie BMN 270-301 (n=112) beobachteten Blutungsergebnisse mit einer Kohorte verglichen wurden, die an der Studie BMN 270-902 teilgenommen hatte, die eine Nachbeobachtungszeit von mehr als sechs Monaten absolvierte, aber nicht in die Studie BMN 270-301 übergang (n=73), wobei Propensity Scores (PS) verwendet wurden, um potenzielle Unterschiede bei klinisch und statistisch relevanten Ausgangsmerkmalen zu berücksichtigen [7]. Im Rahmen der Entwicklung des Propensity Scores wurden in der BMN 270-902-Studie auf der Grundlage von Blutungsdaten Merkmale, die statistisch mit der annualisierten Blutungsrate (ABR) zusammenhängen, prospektiv erfasst, und zwar mittels schrittweiser Regression - sowohl vorwärts als auch rückwärts - sowie durch Visualisierung potenzieller Assoziationen zwischen Exposition und Ereignissen und Beiträgen von klinischen Experten.

Auf der Grundlage dieser Bewertung wurden unter anderem folgende Merkmale identifiziert: Body-Mass-Index (BMI) >30, Problemgelenke, Region, frühere FVIII-Behandlung, ABR-Basiswert, Alter und FVIII-Basiswert. Es wird erwartet, dass für diese potenziellen Faktoren, eine Anpassung des DHRs für die AbD erfordern. [...]

Propensity Scores scheinen ein vernünftiger Ansatz zu sein, um vergleichbare Kohorten zu erstellen, können aber nicht die potenziellen Berichts- und Beobachtungsverzerrungen ausgleichen, die mit dem Vergleich des *Beginns einer neuen Therapie* mit Patienten *unter bestehenden Therapien* verbunden sind. [...]

Die Verwendung von primär prospektiven Daten aus dem DHR wird dazu beitragen, Unterschiede in den Behandlungsmethoden und der Datenqualität zu minimieren, auch wenn die oben erwähnte Verzerrung bei der Berichterstattung und Beobachtung nicht kontrolliert werden kann. Darüber hinaus können aktuellere retrospektive Daten für eine AbD geeignet sein, wenn die Behandlungsmethoden ähnlich sind und die Qualität als vergleichbar mit den derzeit im DHR erhobenen Daten bewertet wird.“

CSL Behring

„Die vorgeschlagene Datenauswertung im Rahmen der AbD weist aufgrund einer hohen Strukturungleichheit zwischen Vergleichsgruppen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, das nicht ausreichend durch ein Matching kompensiert werden kann bzw. durch ein Matching zu einer deutlich höheren Patientenzahl führt.“

Bayer Vital GmbH

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

Pfizer

„Außerdem bitten wir medizinischen Experten und Fachgesellschaften zu befragen, ob eine „Erfüllung der Positivität“, d.h. annähernde Ähnlichkeit, bei der Rekrutierung auf die beiden Therapiearme in der deutschen Versorgung überhaupt für die wenigen Patienten, die für eine Gentherapie in Frage kommen oder bereit dazu wären, gewährleistet werden kann. Es bleibt unklar, ob nicht gerade in der klinischen Praxis die von Ärzten eingestellte Patienten auf FVIII-Regimen vs. Emicizumab vs. Gentherapie am Ende komplett andere Charakteristika haben, die es nicht möglich machen, diese miteinander statistisch zu vergleichen. Es könnte sein, dass im ersten Jahr nur eine Handvoll Patienten (ca. $n < 10$) mit ganz bestimmten Charakteristika auf Gentherapie gesetzt, die jedoch für eine Confounderadjustierung mit den vielen zur Verfügung stehenden Kontrollen an Prophylaxe Patienten gar nicht vollständig für alle Confounder adjustiert werden könnten. Die Realisierbarkeit von weiteren statistisch-methodischen Anpassungen, wie z.B. inverse probability weighting über die Confounder-Adjustierung hinaus, müssten erörtert werden.“

Bewertung des G-BA

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

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

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Valoctocogen Roxaparvovec als auch für die Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.

In der vorliegenden Indikation der schweren Hämophilie A ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der im Register dokumentierten Patientinnen und Patienten eine Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten erhalten haben.

Es wird erforderlich sein, ein Verfahren zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts in der vergleichenden Datenerhebung zu etablieren, um das Risiko für das Auftreten von Ereignissen im Laufe der Beobachtungszeit für beide Arme anzugleichen. Ein solches Verfahren kann beispielsweise mittels Target Trial Emulation geplant werden. Mögliche Probleme bei der Definition des Beobachtungsstarts sowie entsprechende Strategien zur Vermeidung der Verzerrungen und die dafür notwendigen Daten sind in der Literatur beschrieben.

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

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Rechtsgrundlage

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec hat am 24. August 2022 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004, zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 geändert) für die Behandlung der schweren Hämophilie A von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. September 2022. Der Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec wurde zudem als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit

schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte.

Derzeit liegen für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec nur Daten ohne einen direkten Vergleich gegenüber bestehender Therapiealternativen vor. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Valoctocogen Roxaparvovec im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen und die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte.

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

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

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

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

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten interventionellen Studien zu Valoctocogen Roxaparvovec hat ergeben, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten erhoben werden, da sich die aufgeführten Forderungen ausschließlich auf den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec beziehen.

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

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1. Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte erheben und auswerten.

Der AAV5-Antikörperstatus ist ein relevantes Kriterium bei der Therapieentscheidung für bzw. gegen die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec, wird aber derzeit nicht regelhaft bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A erhoben. Im Beteiligungsverfahren wurde darauf hingewiesen, dass der AAV5-Antikörperstatus keinen Zusammenhang mit dem Schweregrad der Hämophilie hat und daher auch den Krankheitsverlauf nicht beeinflusst. Daher wird in der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen die Patientenpopulation insgesamt nicht auf die fehlende Nachweisbarkeit von AAV5-Antikörpern eingeschränkt.

Patientinnen und Patienten mit positivem AAV5-Antikörperstatus können nicht mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelt werden und erhalten weiter die Faktor-VIII-Präparate oder Emicizumab. Trotz des positiven AAV5-Antikörperstatus wird die Vergleichbarkeit dieser Patientengruppe mit der Patientenpopulation, welche einen negativen AAV5-Antikörperstatus hat und mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelt werden kann, als ausreichend hoch eingeschätzt, da lediglich der positive AAV5-Antikörperstatus eine Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec verhindert.

Nichtsdestotrotz empfiehlt der G-BA durchgeführte Testungen bezüglich des AAV5-Antikörperstatus in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu erfassen. Für diese Patientinnen und Patienten kann die AAV5-Antikörpertestung als einheitlicher

Beobachtungsbeginn definiert werden. Zudem ist für Patientinnen und Patienten, die ausschließlich aufgrund des positiven AAV5-Antikörperstatus nicht für einer Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec infrage kommen, von einer hohen Vergleichbarkeit zu der Patientenpopulation, die mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelt wird, auszugehen. Daher erscheinen aus Sicht des G-BA Sensitivitätsanalysen zu der Patientenpopulation mit bekanntem AAV5-Antikörperstatus sinnvoll.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian) sind zu berücksichtigen. Gemäß Fachinformation sollte Valoctocogen Roxaparvovec nur an Patientinnen und Patienten verabreicht werden, bei denen mithilfe eines validierten Assays die Abwesenheit von Anti-AAV5-Antikörpern nachgewiesen wurde.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

zu 1. Für die Therapie der Hämophilie A sind aktuell Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Rekombinante Faktor-VIII-Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor-VIII-Glykoprotein. Die Faktor-VIII-Glykoproteine unterscheiden sich unter anderem durch die Länge ihrer Seitenketten.
 - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor-VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz¹. Bei Rurioctocog

¹ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

alfa pegol sowie Damoctocog alfa pegol handelt es sich jeweils um einen pegylierten, rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII Octocog alfa.

- Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
- Turoctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
- Simoctocog alfa setzt sich aus den aktiven Domänen (Domäne A und C) des humanen Faktors VIII zusammen, die Domänen A2 und A3 sind durch eine Linker-Sequenz miteinander verknüpft.
- Efmoroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette, kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1.
- Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor-VIII erlaubt.

Alle Präparate sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen. Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate Rurioctocog alfa pegol sowie Damoctocog alfa pegol sind für Patienten mit Hämophilie A erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen.

- Humane Plasma Faktor-VIII-Präparate¹ enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor-VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.
- Eine mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor-VIIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen u. a. bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor-VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substituierungspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen.
- Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, welcher die aktivierten Faktoren IX und Faktor X verbindet, um die Funktion des fehlenden aktivierten Faktor-VIII zu ersetzen. Emicizumab ist einerseits für die Routineprophylaxe von Patienten mit Hämophilie A und vorhandenen Faktor-VIII-Hemmkörpern und andererseits für die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor-VIII-Inhibitoren zugelassen.

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

zu 3. Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist die Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)) zu berücksichtigen. Im Anwendungsgebiet „Hämophilie A“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor:

- Turoctocog alfa (Beschluss vom 3. Juli 2014)
- Simoctocog alfa (Beschluss vom 7. Mai 2015)
- Efmoroctocog alfa (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Lonoctocog alfa (Beschluss vom 20. Juli 2017)
- Emicizumab (Beschlüsse vom 20. September 2018 und vom 5. September 2019)
- Rurioctocog alfa pegol (Beschluss vom 1. November 2018)
- Damoctocog alfa pegol (Beschluss vom 20. Juni 2019)
- Turoctocog alfa pegol (Beschluss vom 6. Februar 2020)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur Vergleichstherapie“).

In der Gesamtschau der aggregierten Evidenz sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.

Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Mit Emicizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein weiteres Arzneimittel zugelassen. Die Zulassung umfasst neben der Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren seit März 2019 auch die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren.

Seitens der Fachgesellschaften wurde im Rahmen des vorliegenden Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Emicizumab als eine weitere relevante Therapieoption für die prophylaktische Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren genannt.

In der Gesamtschau der aktuell vorliegenden Evidenz lässt sich jedoch keine einhellige Therapieempfehlung für den Einsatz von Emicizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, nicht belegt ist.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wird Emicizumab zusätzlich zu den rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie definiert. Die Festlegung von Emicizumab als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte definiert der G-BA als Komparator für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab. Entsprechend der genannten Ausführungen sollen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für die vorliegend geforderte Patientenpopulation Daten gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab erhoben werden.

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctogene Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate Vergleichstherapie erachtet.

Outcome

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

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

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

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

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

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

Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse, sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads, erfasst werden. Relevante spezifische unerwünschte Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet können beispielsweise die Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern, thromboembolische Ereignisse, symptomatische Leberschäden sowie maligne Neubildungen sein. Die spezifischen UEs sollten sowohl Valoctocogen Roxaparvovec als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Präparate und Emicizumab adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

In seiner schriftlichen Beteiligung erläutert der Registerbetreiber, dass eine Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) im DHR zur bereits existierenden, gesetzlich verpflichtenden Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut redundant sei. Im Fachaustausch wurde von den

Fachgesellschaften erläutert, dass aufgrund der Neuartigkeit der Gentherapie eine Erhebung von Nebenwirkungen im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung durchgeführt werden sollte. Insgesamt wird seitens des G-BA die strukturierte und verpflichtende Erhebung von schwerwiegenden UEs für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie als erforderlich angesehen. Darüber hinaus wird die Erhebung von spezifischen unerwünschten Ereignissen im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als notwendig erachtet; diese sind nicht von der gesetzlich verpflichtenden Meldung von UEs an das Paul-Ehrlich-Institut umfasst.

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

2.1.2. Art und Methodik der Datenerhebung

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

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

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

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das Deutsche Hämophilie Register (DHR) ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden. Die für die anwendungsbegleitende

Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes² hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Erhöhung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Einzelmeldung
- Einführung verpflichtend zu dokumentierender Datenfelder zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanten Endpunkten
- Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte
- Systematische Identifikation relevanter Confounder und Erweiterung des Datensatzes um bislang nicht erfasste, relevante Confounder
- Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze)

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

2.1.3. Dauer und Umfang der Datenerhebung

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

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. Mit der Gentherapie Valoctocogen Roxaparvovec wird eine funktionsfähige Kopie des Gens für den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII in die Leberzellen transfiziert, um damit den genetisch bedingten Mangel des Gerinnungsfaktors VIII zu substituieren. Erste Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec nach ein bis zwei Jahren schwächer wird. Für die Erhebung der

² IQWiG Rapid Report A22-20 – Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung - Valoctocogen Roxaparvovec

anwendungsbegleitenden Daten sollte ab Ende der Rekrutierung die Beobachtungsdauer mindestens drei Jahre betragen.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis der Endpunkte jährliche Blutungsrate (ABR) und Blutungsfreiheit durchgeführt.

Für den Endpunkt Blutungsfreiheit wurden zwei Szenarien berechnet. Hierbei ergeben sich Fallzahlen von 1554 bzw. 516 Patientinnen und Patienten unter Annahme einer 1:5 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe sowie einer Responderrate von 35 % unter der Vergleichstherapie. Bei einer Responderrate von 87,5 % der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit der Intervention ergibt sich eine Fallzahl von 516 Patientinnen und Patienten; bei einer Responderrate von 80,5 % der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit der Intervention ergibt sich eine Fallzahl von 1 554 Patientinnen und Patienten.

Für das Szenario auf Basis des Endpunktes ABR wurde gleichermaßen eine 1:5 Verteilung angenommen. Hierbei ergibt sich bei der Annahme einer ABR von 0,85 unter der Intervention und einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie eine Fallzahl von 397 Patientinnen und Patienten. Die Berechnung des Szenarios zur ABR erfolgte unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Modells und der Annahme einer Dispersion von 1,5.

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

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

Bei der Fallzahlplanung für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung ist sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten, welche eine Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten erhalten, für die Erzielung einer adäquaten Studienpower rekrutiert wird. Diesbezüglich wird auf die Ausführungen unter 2.2.1 zur Bestimmung von Emicizumab als Komparator für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen verwiesen.

2.1.4. Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

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

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

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

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG² durchgeführt werden.

2.1.5. Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zur Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens soll der pharmazeutische Unternehmer die finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan zur Abstimmung bis spätestens zum 2. Juli 2023 an den G-BA übermitteln.

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

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 3. März 2023 beim G-BA einzureichen.

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

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

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

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

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

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum 1. Februar 2029 vorzulegen.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 3. Februar 2022 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 30. September 2022 übermittelt. Am 4. Oktober 2022 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 1. November 2022.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 21. November 2022 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	14. Oktober 2021 11. November 2021 13. Dezember 2021 13. Januar 2022	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Februar 2022	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	14. November 2022	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2022	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	1. Dezember 2022 12. Dezember 2022 5. Januar 2023 16. Januar 2023	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BANz AT 09.03.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec wie folgt ergänzt:

Valoctocogen Roxaparvovec

Beschluss vom: 2. Februar 2023

In Kraft getreten am: 2. Februar 2023

BAnz AT 22.03.2023 B6

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. August 2022):

Roctavian wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).

Anwendungsgebiet für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen (Beschluss vom 2. Februar 2023):

Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte.

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 3. Februar 2022 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte
Intervention	▪ Valoctocogen Roxaparvovec^a Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Valoctocogen Roxaparvovec sind zu berücksichtigen.
Comparator	▪ Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab^a

	Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.
Outcome	Mortalität ▪ Todesfälle Morbidität ▪ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Blutungen ○ schwere Blutungen ○ lebensbedrohliche Blutungen ○ Gelenkblutungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen ▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (operationalisiert als Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen; Gesamtrate) ▪ spezifische unerwünschte Ereignisse (sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) ○ Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern ○ thromboembolische Ereignisse ○ symptomatische Leberschäden ○ maligne Neubildungen
Ergänzende Informationen zur Fragestellung	Ergänzende Informationen zu: ▪ Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate sowie Emicizumab, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung ▪ Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer prophylaktischen Behandlung
^a Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.	

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

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

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

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

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen³:
 - Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
 - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
 - Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
 - Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig

³ IQWiG Rapid Report A22-20: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec.

ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung

- Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz
- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform in dem eine Behandlung der Hämophilie A gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

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

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

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung, dass erste Hinweise darauf hindeuten, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie nach 1 bis 2 Jahren schwächer wird, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- Beobachtungsdauer von mindestens 3 Jahren

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung drei mögliche Szenarien auf Basis der Endpunkte Blutungsfreiheit und jährliche Blutungsrate (ABR) angenommen:

- Endpunkt Blutungsfreiheit:
 - Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, 87,5 % Responder unter der Intervention und 35 % Responder unter der Vergleichstherapie:
 - 516 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 86, Vergleichsgruppe n = 430)

- o Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, 80,5 % Responder unter der Intervention und 35 % Responder unter der Vergleichstherapie:
 - 1 554 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 259, Vergleichsgruppe n = 1 295)
- Endpunkt ABR:
 - o Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, ABR = 0,85 unter der Intervention und ABR = 3 unter der Vergleichstherapie:⁴
 - 397 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 67, Vergleichsgruppe n = 330)

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

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

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

▪ Zwischenanalysen

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

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

Zur 1. Zwischenanalyse:

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

⁴ unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Modells und der Annahme einer Dispersion von 1,5.

¹ durchgeführt werden.

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

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

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

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

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

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

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

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

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

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern

¹ IQWiG Rapid Report A22-20: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec.

- Präspezifizierung einer Sensitivitätsanalyse für die separate Auswertung der Daten zu Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber den Daten zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten als auch den Daten zu Emicizumab
- Präspezifizierung einer Sensitivitätsanalyse für die Auswertung der Patientenpopulation mit bekanntem AAV5-Antikörperstatus
- Angaben zu weiteren geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Vereinheitlichung des Beobachtungsbeginns der Patientinnen und Patienten
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, prä-spezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Abschnitt 1.4 und den Vorgaben in Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 2. Juli 2023 zu übermitteln.

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

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 3. März 2023 beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst

hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

Der G-BA kann zu dem Ergebnis kommen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Versionen des statistischen Analyseplan und des Studienprotokolls in der Regel 4 Wochen nach Beschlussfassung zur finalen Überprüfung vorzulegen.

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

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

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

vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

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

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

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

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

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 1. Februar 2029 vorzulegen.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Valoctocogen Roxaparvovec
(schwere Hämophilie A);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.03.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec wie folgt ergänzt:

Valoctocogen Roxaparvovec

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. August 2022):

Roctavian wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).

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



Anwendungsgebiet für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen (Beschluss vom 2. Februar 2023):

Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte.

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvec zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 3. Februar 2022 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte
Intervention	– Valoctocogen Roxaparvec ^a Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Valoctocogen Roxaparvec sind zu berücksichtigen.
Comparator	– Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab ^a Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.
Outcome	Mortalität – Todesfälle Morbidität – Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument – Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument – Blutungen – schwere Blutungen – lebensbedrohliche Blutungen – Gelenkblutungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (operationalisiert als Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen; Gesamtrate) – spezifische unerwünschte Ereignisse (sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) – Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern – thromboembolische Ereignisse – symptomatische Leberschäden – maligne Neubildungen
Ergänzende Informationen zur Fragestellung	Ergänzende Informationen zu: – Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate sowie Emicizumab, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung – Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer prophylaktischen Behandlung

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

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

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

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

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



1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

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

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

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

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

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung, dass erste Hinweise darauf hindeuten, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie nach ein bis zwei Jahren schwächer wird, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- Beobachtungsdauer von mindestens drei Jahren

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung drei mögliche Szenarien auf Basis der Endpunkte Blutungsfreiheit und jährliche Blutungsrate (ABR) angenommen:

- Endpunkt Blutungsfreiheit:
 - Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, 87,5 % Responder unter der Intervention und 35 % Responder unter der Vergleichstherapie:
 - 516 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 86, Vergleichsgruppe n = 430)
 - Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, 80,5 % Responder unter der Intervention und 35 % Responder unter der Vergleichstherapie:
 - 1 554 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 259, Vergleichsgruppe n = 1 295)
- Endpunkt ABR:
 - Annahme einer Verteilung von 1:5 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, ABR = 0,85 unter der Intervention und ABR = 3 unter der Vergleichstherapie:²
 - 397 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 67, Vergleichsgruppe n = 330)

¹ IQWiG Rapid Report A22-20: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec.

² unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Modells und der Annahme einer Dispersion von 1,5.



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

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

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

– Zwischenanalysen

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

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

Zur 1. Zwischenanalyse:

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

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

– Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

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

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

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

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

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

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

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

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Präspezifizierung einer Sensitivitätsanalyse für die separate Auswertung der Daten zu Valoctocogen Roxaparovec gegenüber den Daten zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten als auch den Daten zu Emicizumab
- Präspezifizierung einer Sensitivitätsanalyse für die Auswertung der Patientenpopulation mit bekanntem AAV5-Antikörperstatus
- Angaben zu weiteren geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Vereinheitlichung des Beobachtungsbeginns der Patientinnen und Patienten
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, präspezifizierten Adjustierung für Confounder

³ IQWiG Rapid Report A22-20: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparovec.



- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Abschnitt 1.4 und den Vorgaben in Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 2. Juli 2023 zu übermitteln.

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

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 3. März 2023 beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

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

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

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

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

vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

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

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

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

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

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 1. Februar 2029 vorzulegen.

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



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

1. Beschluss (Verfahrenseinleitung zur Forderung)
2. Tragende Gründe (Verfahrenseinleitung zur Forderung)
3. Auftragskonkretisierung IQWiG
4. Konzept des IQWiG
5. Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie
6. Studiensynopse
7. Systematische Recherche des IQWiG

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):
Valoctocogen roxaparvovec (schwere Hämophilie A)

Vom 3. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 folgenden
Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach
§ 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Valoctocogen roxaparvovec in der Behandlung
von:
„Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne
Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-
assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)“
eingeleitet.
- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung
einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der
Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I.
beauftragt.

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

Berlin, den 3. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

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

Vom 3. Februar 2022

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

Unterlagen zu klinischen Studien sowie einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern.

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec im Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie A ist im Juli 2021 gestartet¹. Valoctocogen Roxaparvovec wird derzeit im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens evaluiert. Die Zustimmung der EMA zu einem beschleunigten Zulassungsverfahren erfolgte im vorliegenden Fall für Valoctocogen Roxaparvovec konkret in der Indikation „Behandlung Erwachsener mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) umfasst, die in ihrer Vorgeschichte weder Faktor-VIII-Hemmkörper noch nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) haben“².

Für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec liegt eine Orphan Designation der EMA aus März 2016 vor (EU/3/16/1622)³ vor.

Im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit wurde eine systematische Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec für das für die Zulassung beantragte Indikationsgebiet der „Behandlung der schweren Hämophilie A“ durchgeführt.

Die im Rahmen der Studienrecherche durch den G-BA identifizierten Phase-III-Studien laufen entsprechend der öffentlich einsehbaren Angaben im Studienregister⁴ vornehmlich in einer Population, die Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) umfasst, die in ihrer Vorgeschichte weder Faktor-VIII-Hemmkörper noch nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) haben. Letzteres begründet sich auch durch den zugrundeliegenden Wirkmechanismus für Valoctocogen Roxaparvovec als „AAV5- *Adeno-associated viral vector serotype 5 containing a B-domain deleted variant of human coagulation factor VIII gene*“³. Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer für diese konkrete Patientenpopulation auch die Zustimmung der EMA für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren erhalten².

Daher werden auf Basis öffentlich verfügbarer Informationen Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) als relevante Patientenpopulation für die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec vom G-BA festgelegt.

Im Rahmen der Studienrecherche wurden ausschließlich einarmige Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass derzeit keine vergleichenden Daten einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation vorliegen werden. Daher hält der G-BA

1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-19-22-july-2021_en.pdf

2 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-17-20-may-2021_en.pdf

3 https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1622-public-summary-opinion-orphan-designation-adeno-associated-viral-vector-serotype-5-containing-b_en.pdf

4 <https://clinicaltrials.gov/>

es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt.

Im Hinblick auf die Komplexität der zu klärenden Fragestellungen und aus Kapazitätsgründen wird die Erstellung des Konzeptes im vorliegenden Fall ausnahmsweise mehr als 6 Monate in Anspruch nehmen. Damit ist keine Beeinträchtigung der Verfahrensbeteiligten verbunden.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG EGL	13. Dezember 2021 13. Januar 2022	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Februar 2022	Beschlussfassung

Berlin, den 3. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

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

Valoctocogen roxaparvovec (schwere Hämophilie A)

Vom 3. Februar 2022

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

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

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

„schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsener mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) erlauben

Für den Vergleich einer Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentierende zweckmäßige Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

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

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

II. Weitere Auftragspflichten

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

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

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Valoctocogen roxaparvovec vom 3. Februar 2022
- schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie A (Stand: 04.10.2021)

- schriftliche Ausarbeitung des GBA über eine Studienrecherche für den Wirkstoff Valoctocogen roxaparvovec (Stand: 20.09.2021)

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätestster Zeitpunkt der 30. September 2022 vorgesehen.



IQWiG-Berichte – Nr. 1432

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec

Rapid Report

Auftrag: A22-20
Version: 1.0
Stand: 29.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.02.2022

Interne Auftragsnummer

A22-20

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Ulrike Mikulić
- Annika Orland
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Valoctocogen Roxaparvovec, Hämophilie A, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Valoctocogene Roxaparvovec, Hemophilia A, Benefit Assessment, Concept

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse.....	6
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvovec	6
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	6
5.3 Verfügbare Datenquellen	8
5.3.1 Informationsbeschaffung.....	9
5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvovec ...	9
5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen	9
5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen	9
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	10
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	12
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	12
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern	13
5.4.2 Charakterisierung der Register	13
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	15
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	15
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register.....	15
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V.....	20
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	20
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	20
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	20
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	21
5.5.3 Auswertung der Daten.....	28

6	Diskussion.....	33
7	Fazit.....	35
8	Literatur	37
Anhang A	Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	43
Anhang B	Suchstrategien	44
B.1	Bibliografische Datenbanken	44
B.2	Studienregister	45
Anhang C	Rückmeldung zum Deutschen Hämophileregister (DHR).....	46
Anhang D	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register	64
Anhang E	Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xv
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	8
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Valoctocogen Roxaparvovec	9
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern.....	13
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	35
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern	43
Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung.....	25
Abbildung 2: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 25 %	26
Abbildung 3: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 35 %	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
DHG	Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V.
DHR	Deutsches Hämophileregister
EAHC	Executive Agency for Health and Consumers
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public Assessment Report
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance system
EU CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V.
IGH	Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V.
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Patienten, Intervention, Comparator, Outcome
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TFG	Transfusionsgesetz
UE	unerwünschtes Ereignis
vg	Vektorgenomen
WBDR	World Bleeding Disorders Registry
WFH	World Federation of Hemophilia
WFH GTR	World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.02.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Valoctocogen Roxaparvovec beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsener mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Methoden

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvovec
- 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

In den Unterlagen der EMA wurden 5 Datenerhebungen beauftragt: Vorlage der abschließenden Ergebnisse aus den interventionellen Studien 270-301 (GENEr8-1) und 270-303 (GENEr8-3) sowie die Planung einer registerbasierten retrospektiven Kohortenstudie (270-801), einer Studie zur Nachbeobachtung der Patienten, die am klinischen Studienprogramm zu Valoctocogen Roxaparvovec teilgenommen haben (270-401) und einer Studie zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec in einer breiteren Patientenpopulation (270-601). Zu den geplanten Studien 270-801, 270-401 sowie 270-601 lagen zum Zeitpunkt der Konzepterstellung noch keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebungen vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Studien nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sein werden.

Die Studien GENEr8-1 und GENEr8-3 sind jeweils 1-armige Phase-III-Studien. In die Studie GENEr8-1 wurden insgesamt 134 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper und ohne AAV5-Antikörper eingeschlossen. Für insgesamt 112 Patienten wurden zunächst Daten aus der prospektiven, nicht interventionellen Beobachtungsstudie 270-902 über 6 Monate erhoben und mit den Ergebnissen der interventionellen Studie GENEr8-1 verglichen. Für den Übergang in die Studie GENEr8-1 eigneten sich Patienten, die über mindestens ≥ 6 Monate mit einer Faktor-VIII-Prophylaxetherapie behandelt wurden. In der Studie GENEr8-1 erhielten die Patienten anschließend eine 1-malige Infusion von 6×10^{13} Vektorgenomen pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht Valoctocogen Roxaparvovec. Die Auswertung zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte nach 52 Wochen. Der Vorher-nachher-Vergleich ist jedoch in der vorliegenden Datenlage aufgrund ungleicher Studienbedingungen in der nicht interventionellen Beobachtungsstudie 270-902 und der interventionellen Studie GENEr8-1 nicht sinnvoll interpretierbar. Die Studie GENEr8-1 ist daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

In die 1-armige Studie GENE8-3 wurden 20 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 eingeschlossen und erhielten eine Dosis Valoctocogen Roxaparvovec nach vorheriger prophylaktischer Kortikosteroid-Gabe.

Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich auch aus der Studie GENE8-3 keine relevanten Daten für die Fragestellung der AbD ableiten.

Neben den von der EMA aufgeführten Datenerhebungen wurde durch die Recherche in Studienregistern die Dosisfindungsstudie 270-201 identifiziert. Insgesamt 7 der 15 eingeschlossenen Patienten erhielten die Dosis von 6×10^{13} Vektorgenomen pro Kilogramm Körpergewicht entsprechend der Zulassung. Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich jedoch auch aus der Studie 270-201 keine relevanten Daten für die Fragestellung der AbD ableiten.

Insgesamt können die bestehenden Evidenzlücken nicht durch die identifizierten laufenden und geplanten Datenerhebungen behoben werden.

Indikationsregister

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

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

Es gibt 2 Arten der Datenmeldung an das Register, die Sammelmeldung und die erweiterte Datenmeldung (Einzelerfassung). 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 Einzelerfassung vor, werden erweiterte Daten zur Therapie, Diagnose und medizinisch relevanten Ereignissen in pseudonymisierter Form erfasst. Die Meldung von Ereignissen kann in diesem Fall bei Bedarf erfolgen, mindestens jedoch 1-mal jährlich entsprechend den gesetzlichen Vorgaben.

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

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage.

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

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. Es gibt erste Hinweise, dass die Faktor-Aktivität nach der Applikation von Valoctocogen Roxaparvovec mit

der Zeit abnehmen kann. Es wird daher empfohlen die Patienten im Rahmen der AbD mindestens 3 Jahre zu beobachten.

In der vorliegenden Fragestellung stellt die Reduktion der Blutungsereignisse bzw. das Erreichen von Blutungsfreiheit das wesentliche Therapieziel dar. Als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts wird der Anteil an Patienten angesehen, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Blutungsereignis beobachtet wird (im Folgenden als Responder bezeichnet). Da die Datenlage bezüglich Blutungsereignissen im Anwendungsgebiet jedoch mit hohen Unsicherheiten behaftet ist, kann derzeit keine konkretisierte Abschätzung des Umfangs der AbD für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden deshalb verschiedene Szenarien für die Schätzungen des Umfangs der AbD für den Endpunkt Blutungsfreiheit dargestellt.

Aus der Übersichtsarbeit von Miesbach 2019 ergibt sich anhand der dargestellten Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate, dass über mehrere Studien im Anwendungsbereich der Prophylaxe der schweren Hämophilie A mit halbwertszeitverlängerten Faktorkonzentraten das 1. Quartil bei 0 liegt. Das bedeutet, dass für mindestens 25 % der Patienten kein Blutungsereignis beobachtet wurde. Daher werden für die Szenarien der Fallzahlschätzung Anteile an Respondern unter der Vergleichstherapie von 25 % und 35 % angenommen.

Aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf den noch unklaren Anteil der Patienten, für den die Gentherapie zur Prophylaxebehandlung geeignet ist und der auch tatsächlich von der Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten auf die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec wechselt, werden neben einer 1:1-Verteilung zwischen Valoctocogen Roxaparvovec und der Vergleichstherapie auch Szenarien zu Verteilungsverhältnissen zwischen Valoctocogen Roxaparvovec und der Vergleichstherapie von 1:2, 1:4 und 1:5 dargestellt.

Bei einer 1:1-Verteilung und einem angenommenen Anteil von 25 % unter der Vergleichstherapie und üblichen Werten für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie einer verschobene Nullhypothese mit einem relativen Risiko (RR) = 2,0, ergibt sich bei einem RR von 2,5 (und dem daraus folgenden Anteil von 62,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten. Bei einem entsprechenden Anteil von 35 % unter der Vergleichstherapie und einem RR von 2,5 (daraus folgend einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 554 Patienten benötigt.

Für die Schätzungen zu unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie werden exemplarisch die Szenarien für die Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis unter der Vergleichstherapie von 25 % bzw. 35 % jeweils für entsprechende Anteile unter Valoctocogen Roxaparvovec von 80 % (entsprechend RR = 3,2 bzw. RR = 3,6) und 90 % (entsprechend RR = 2,3 und RR = 2,6) betrachtet. In den betrachteten

Szenarien sind die benötigten Stichprobengrößen über die verschiedenen Verteilungsverhältnisse hinweg in einer ähnlichen Größenordnung.

Die AbD erscheint somit auf Basis der dargestellten Schätzungen mit Stichprobengrößen von circa 1000 Patienten nur durch eine annähernde Vollerhebung (Überführung aller dokumentierten Patienten in eine Einzelmeldung) im DHR machbar zu sein. Eine Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Patienten in Einzelmeldung erscheint jedoch nicht realistisch umsetzbar. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße sollte die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register geprüft werden. Initiativen zur Angleichung der jeweiligen nationalen Datensätze an einen gemeinsamen europäischen Standard werden bereits beschrieben. So erfolgte die umfangreiche Überarbeitung des aktuellen Datensatzes des DHR bereits unter der Berücksichtigung einer potenziellen europäischen Zusammenführung.

Auswertung der Daten

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

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

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

Valoctocogen Roxaparvovec soll die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten durch eine 1-malige Anwendung ersetzen. Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden

Fragestellung muss daher ein Verfahren etabliert werden (z. B. mittels Target Trial Emulation), welches einen einheitlichen Beobachtungsstart zwischen den Patienten, die weiterhin mit der Faktor-VIII-Prophylaxe behandelt werden und denen, die auf eine Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec wechseln, gewährleistet.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Valoctocogen Roxaparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)
I(ntervention)	Valoctocogen Roxaparvovec ^a
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate ^a
O(outcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern - thromboembolische Ereignisse ▪ Ergänzende Endpunkte ▫ Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten ▫ Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung
a. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Valoctocogen Roxaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Deutsche Hämophileregister kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (verpflichtende Dokumentation notwendiger Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanter Endpunkte mit einheitlichen Meldezeitpunkten, Erhöhung der Patienten in Einzelmeldung sowie Dokumentation von UE-Endpunkten, ggf. Confounder) sowie weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) erforderlich.

- Die AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
 - Derzeit kann von circa 1000 Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland ausgegangen werden.
 - Die benötigte Anzahl an Patienten für die AbD lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht konkret abschätzen. Für den Endpunkt Blutungen, operationalisiert als Anteil Patienten mit Blutungsfreiheit, sind daher verschiedene Szenarien beschrieben.
 - Bei der Annahme eines Anteils an Patienten mit Blutungsfreiheit von 25 % unter der Vergleichstherapie ergibt sich bei einem relativen Risiko von 2,5 (entspricht folglich einem Anteil an Patienten mit Blutungsfreiheit von 62,5 % für Valoctocogen Roxaparvovec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Valoctocogen Roxaparvovec unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten.
 - Bei einem entsprechenden Anteil von 35 % unter der Vergleichstherapie werden bei einem RR von 2,5 (entspricht einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 554 Patienten benötigt.

Auswertung der Datenerhebung

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

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvovec

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA zu einer indikationsbezogenen Datenerhebung 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 03.02.2022 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) eingeleitet [4]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Valoctocogen Roxaparvovec liegt noch kein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) vor.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare AAV5-Antikörper.

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

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und Schadens einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsener mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 03.02.2022 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Valoctocogen Roxaparvovec beauftragt.

Die Erarbeitung des Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen und in einem Rapid Report dokumentiert. 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 Valoctocogen Roxaparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvovec

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

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration) sowie der Europäischen Kommission
- Fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR) und ICTRP Search Portal.

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvovec gesucht:

- Fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU CTR und ICTRP Search Portal
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a SGB V

Recherche nach Indikationsregistern

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- fokussierte Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern
 - bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
 - Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Orphanet (optional bei seltenen Erkrankungen)
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
 - International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) (optional bei seltenen Erkrankungen)
- Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

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

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

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

Informationsbewertung

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

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

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

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

Konzeptentwicklung

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

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvovec

Valoctocogen Roxaparvovec wurde am 24.08.2022 bedingt zur Behandlung der schweren Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 zugelassen [5].

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA vor der Erteilung der Zulassung wurden für Valoctocogen Roxaparvovec ausschließlich 1-armige Studien identifiziert [6]. Vergleichende Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Faktor-VIII-Substitution mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten, liegen demnach nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist nach Einschätzung des G-BA zu erwarten, dass derzeit der Zusatznutzen von Valoctocogen Roxaparvovec im Vergleich zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten nicht quantifiziert werden kann. Insbesondere Daten zur Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Valoctocogen Roxaparvovec sind zum Zeitpunkt der Markteinführung von Valoctocogen Roxaparvovec nicht zu erwarten. Für die Untersuchung der Langzeiteffekte sind vergleichende Daten zwischen Valoctocogen Roxaparvovec und einer Faktor-VIII-Substitution mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten mit einer entsprechend langen Beobachtungszeit notwendig.

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens von Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten für die Patientenpopulation Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5.

Bei der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine hereditäre Blutgerinnungsstörung. Durch einen x-chromosomal vererbten Defekt im für den Faktor-VIII-codierenden Gen kann kein bzw. nur wenig des funktionsfähigen Gerinnungsfaktors VIII gebildet werden. Durch die x-chromosomale Vererbung sind fast ausschließlich männliche Patienten von der Hämophilie A betroffen [7]. Die Einteilung des Schweregrads richtet sich nach der gemessenen Faktor-VIII-Restaktivität. Patienten mit einer schweren Hämophilie A weisen eine Faktor-VIII-Restaktivität von $\leq 1\%$ auf und haben ein größeres Risiko für Spontanblutungen, insbesondere in Gelenke und Muskeln [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 schweren Hämophilie A 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 zusätzliche Faktor-VIII-Präparate bei Bedarf gegeben werden (Bedarfsbehandlung).

Eine mögliche Komplikation unter der Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-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 Hämophiliepatienten. Die Hemmkörper können mit sogenannten Bypassing-Präparaten (z. B. aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat) umgangen oder durch eine Immuntoleranztherapie mit hoch dosierten Faktor-Konzentraten eliminiert werden [10].

Valoctocogen Roxaparvovec soll die regelmäßige Prophylaxetherapie mit Faktor-VIII-Präparaten durch eine einmalige Infusion ersetzen. Derzeit ist nicht bekannt, wie lange die Wirksamkeit nach der Einmalanwendung anhält. Eine Re-Therapie ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht möglich, da sich nach der Anwendung Antikörper gegen den Gen-Vektor AAV5 ausbilden können [11]. Bei mit der Zeit nachlassender Wirksamkeit kann es erforderlich sein, die Patienten zunehmend mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten zu substituieren bis hin zur (ggf. erneuten) prophylaktischen Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten. Ist eine solche Substitution nicht erforderlich, weil Blutungsereignisse nicht mehr auftreten, kann dies als Anzeichen für eine anhaltende Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec angesehen werden.

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

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)
I(ntervention)	Valoctocogen Roxaparvovec ^a
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate ^a
O(outcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern - thromboembolische Ereignisse ▪ Ergänzende Endpunkte ▫ Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten ▫ Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung
a. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.	

5.3 Verfügbare Datenquellen

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

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1).

Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvovec

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA, der FDA sowie der Europäischen Kommission recherchiert (Recherche am 31.08.2022).

Die Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte am 24.08.2022 [5]. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung am 31.08.2022 wurde der European public Assessment Report (EPAR) für Valoctocogen Roxaparvovec noch nicht auf der Webseite der EMA veröffentlicht. Die Angaben zu den laufenden und geplanten Datenerhebungen beziehen sich daher auf die Zulassungsdokumente der Europäischen Kommission [5,12]. Zudem erfolgte eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 18.07.2022, Suchstrategien in Anhang B.2).

Valoctocogen Roxaparvovec ist in den USA derzeit nicht zugelassen, weshalb keine Informationen auf der Webseite der FDA vorlagen.

5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen

Zur Identifizierung von abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte zum einen eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 18.07.2022, Suchstrategien in Anhang B.2) und auf der Webseite des G-BA (letzte Suche am 30.08.2022).

5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 6 Datenerhebungen im zugelassenen Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Valoctocogen Roxaparvovec

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Zulassungs- unterlagen der EMA/FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA- Unterlagen
Laufende und geplante Datenerhebungen			
Studie 270-401 (geplant)	ja [12]	nein	nein
retrospektive Kohortenstudie 270-801 (geplant)	ja [12]	nein	nein
Studie 270-601 (geplant)	ja [12]	nein	nein
abschließende Ergebnisse der Studie 270-301	ja [12]	ja [13,14]	nein
abschließende Ergebnisse der Studie 270-303	ja [12]	ja [15]	nein
Studie 270-201	nein	ja [16]	nein
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvovec aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Die Unterlagen der Europäischen Kommission beschreiben folgende Datenerhebungen zu Patienten mit schwerer Hämophilie A bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5:

- Durchführung der Studie 270-401 zur Nachbeobachtung der Patienten, die an den klinischen Studien zu Valoctocogen Roxaparvovec teilgenommen haben
- retrospektive Kohortenstudie (270-801) mit Registerdaten zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Valoctocogen Roxaparvovec
- Durchführung der Studie 270-601 zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit sowie des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Valoctocogen Roxaparvovec bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A in einer breiteren Population
- Vorlage der abschließenden Ergebnisse der 1-armigen Phase-III-Studie 270-301 (GENEr8-1), einschließlich der Ergebnisse der 5-jährigen Nachbeobachtungszeit
- Vorlage der abschließenden Ergebnisse der 1-armigen Phase-III-Studie 270-303 (GENEr8-3) bei Patienten mit prophylaktischer Kortikosteroid-Gabe zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Valoctocogen Roxaparvovec nach prophylaktischer Kortikosteroid-Gabe sowie zur Identifizierung prognostischer Faktoren für fehlendes oder geringes Ansprechen

Studie 270-401 zur Nachbeobachtung der Patienten, die an den klinischen Studien zu Valoctocogen Roxaparvovec teilgenommen haben

Der pU soll Patienten, die an dem klinischen Studienprogramm zu Valoctocogen Roxaparvovec teilgenommen haben, durch die Studie 270-401 nachbeobachten. Die Frist zur Einreichung der Daten ist der 31.07.2038.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebung vor. Allerdings scheint die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet zu sein.

Retrospektive Kohortenstudie (270-801) mit Registerdaten zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Valoctocogen Roxaparvovec

Durch eine retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Registerdaten soll der pU anhand eines Prüfplans Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5, die mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelt wurden, erheben und zum 30.06.2044 einreichen.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebung vor. Durch die retrospektive Kohortenstudie scheinen jedoch nur Daten zu Valoctocogen Roxaparvovec erhoben zu werden, wodurch sich diese Datenerhebung nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eignet.

Studie 270-601 zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit sowie dem Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A in einer breiteren Population

Um Daten zur Langzeitwirksamkeit in einer breiteren Population zu untersuchen, soll der pU zum 30.09.2042 die Daten aus der Studie 270-601 vorlegen.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen noch keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebung sowie zur Beschreibung der zu untersuchenden Patientenpopulation vor. Allerdings scheint die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet zu sein.

Phase-III-Studie 270-301 (GENEr8-1)

Die 1-armige Studie GENEr8-1 ist eine multizentrische Phase 3 Studie, in die 134 männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A, ohne Hemmkörper und ohne Antikörper gegen AAV5 eingeschlossen wurden [13,14]. Die Mehrheit der Patienten (n = 112) ging aus einer vorangegangenen prospektiven Beobachtungsstudie (Studie 270-902 [17]) in die interventionelle Studie GENEr8-1 über. Für den Übergang in die Studie GENEr8-1 eigneten sich Patienten, die über mindestens ≥ 6 Monate mit einer Faktor-VIII-Prophylaxetherapie behandelt wurden. In der Studie GENEr8-1 erhielten die Patienten anschließend eine 1-malige Infusion von 6×10^{13} Vektorgenomen pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht Valoctocogen Roxaparvovec. Die Auswertung zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte nach 52 Wochen [18].

Die abschließenden Ergebnisse sowie die Daten aus der 5-jährigen Nachbeobachtungsphase sollen zum 30.06.2025 vorgelegt werden.

Zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten wurde ein Vorher-nachher-Vergleich durchgeführt. Für insgesamt 112 Patienten der 134 eingeschlossenen Patienten wurden zunächst Daten aus der prospektiven, nicht interventionellen Beobachtungsstudie 270-902 über 6 Monate erhoben und mit den Ergebnissen der interventionellen Studie GENEr8-1 verglichen. Der Vorher-nachher-Vergleich ist jedoch in der vorliegenden Datenlage aufgrund ungleicher Studienbedingungen in der nicht interventionellen Beobachtungsstudie 270-902 und der interventionellen Studie GENEr8-1 nicht sinnvoll interpretierbar [19]. Die Studie GENEr8-1 ist daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Vorlage der abschließenden Ergebnisse der 1-armigen Phase-III-Studie 270-303 (GENEr8-3)

In die 1-armige Studie 270-303 wurden 20 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 eingeschlossen und erhielten eine Dosis Valoctocogen Roxaparvovec nach vorheriger prophylaktischer Kortikosteroid-Gabe [15].

Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus der Studie 270-303 keine relevanten Daten für die Fragestellung der AbD ableiten.

Laufende und geplante Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvovec aus der Recherche in Studienregistern

Über die Recherche in den Studienregistern wurde zusätzlich zu den von der EMA benannten Datenerhebungen die Dosisfindungsstudie 270-201 identifiziert. Von den insgesamt 15 eingeschlossenen Patienten mit schwerer Hämophilie A erhielten 7 Patienten die gemäß Zulassung empfohlene Dosis von 6×10^{13} vg/kg Körpergewicht [20].

Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus der Studie 270-201 keine relevanten Daten für die Fragestellung der AbD ableiten.

Abgeschlossene Datenerhebungen

Durch die Recherche wurden keine abgeschlossenen Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend werden als laufende und geplante Datenerhebungen in den Unterlagen der Europäischen Kommission 5 Studien benannt. Durch die Recherche in Studienregistern wurde 1 Dosisfindungsstudie zu Valoctocogen Roxaparvovec identifiziert.

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

Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

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

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

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

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
Deutsches Hämophileregister (DHR)	ja [21-24]	nein	ja [25,26]
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	ja [27-29]	nein	ja [30-33]
World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	nein	ja [34]	ja [35-37]
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	ja [38]	ja [39]	ja [40]

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

5.4.2 Charakterisierung der Register

Deutsches Hämophileregister (DHR)

Das DHR ist ein Indikationsregister und seit 2008 aktiv. Es ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (DHG), der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH), der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V. (IGH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [41]. 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 [42]. Bis zum Jahr 2019 sollten durch das DHR vor allem Informationen zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen erfasst werden. Durch die überarbeitete Leitlinie zur klinischen Prüfung von

rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Produkten der EMA [43] 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 [21]. Im Umkehrschluss bedeutet dies auch, dass der zuvor verwendete Datensatz nur für wenige Forschungsfragen geeignet war.

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 [44]. 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 [44-46].

Im Jahr 2019 meldeten 143 Einrichtungen Daten zu insgesamt 8554 Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen im Register, von denen für 2081 Patientinnen und Patienten (24 %) Daten in Form von Einzelmeldungen vorlagen [26]. Für die schwere Hämophilie A liegen Einzelmeldungen für 1064 Patienten (40 %) vor, von denen 715 Patienten keine Hemmkörper gegen den Faktor VIII aufweisen (siehe Anhang C).

European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)

Das EUHASS-Register wurde 2008 durch die Executive Agency for Health and Consumers (EAHC) und 9 pharmazeutische Unternehmen gegründet [47]. Im EUHASS werden Patientinnen und Patienten mit Hämophilie und weiteren vererbten Erkrankungen des Blutsystems in Europa registriert. Das Ziel des Registers ist die Sammlung von Sicherheitsdaten zu unterschiedlichen Therapieoptionen. Ereignisse, die in dem Register erfasst werden sollen, sind unter anderem das Auftreten allergischer Reaktionen, infusionsbedingte Infektionen, die Entwicklung von Hemmkörpern unter der Therapie sowie das Auftreten von Thrombosen und anderen unerwünschten Ereignissen (UEs) [48]. 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 [47].

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

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

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibern

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreiber des DHR zu einem Videomeeting eingeladen, in dem erste Punkte, z. B. zu Umfang und Erweiterungsmöglichkeiten der bereits bestehenden Datensätze, abgefragt wurden.

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Im Anschluss an das Videomeeting wurden die Kontaktpersonen des DHR mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten.

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.

Der ausgefüllte Fragebogen des DHR ist in Anhang C aufgeführt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec ist. In Anhang D ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für das DHR dargestellt.

DHR

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

Der Datensatz des DHR wurde 2019 umfassend unter Berücksichtigung des von der EMA empfohlenen Basisdatensatz [43] zur Harmonisierung der Daten aus europäischen Hämophileregistern überarbeitet [21]. Durch die Anpassung des TFG sollte das DHR neben Daten zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit vererbten Gerinnungsstörungen auch Daten zur Forschung bereitstellen können. Durch diese Neuerung wurde es möglich, Daten auf Patientenebene per Einzeldatenmeldung zu erfassen. Der vollständig überarbeitete Datensatz DHR 2.0 ist frei auf der Webseite des PEI verfügbar [46].

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

Verbrauchsdaten zu Faktor-VIII-Präparaten, inklusive Anlass (Prophylaxe, Blutung) werden erhoben. Falls der Anlass der Faktorsubstitution blutungsbedingt war, können weitere Angaben zum Ereignis (z. B. Lokalisierung, Schweregrad und ob die Blutung ärztlich bestätigt wurde) gemacht werden. Welche der Angaben verpflichtend und welche optional für die 1-mal jährliche Meldung sind, geht aus den Dokumenten des DHR nicht eindeutig hervor.

Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. Die Datenerhebung erfolgt longitudinal, und wichtige Verlaufsparmeter wie Blutungsereignisse und Angaben zum Gelenkstatus über Gelenkscores können dokumentiert werden. Die Dokumentation der Gelenkscores erfolgt optional (siehe Anhang C). Welche Angaben zur Dokumentation eines Blutungsereignisses verpflichtend gemacht werden müssen, ist nicht eindeutig im Datensatz gekennzeichnet. Die Zeitpunkte für die Datenerhebungen des erweiterten Datensatzes im Zuge der Einzelerfassung sind derzeit nicht einheitlich und eine Meldung kann von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten je nach Bedarf, mindestens jedoch 1-mal jährlich zum Jahresende bzw. zum 01.07. des Folgejahres, durchgeführt werden. Prozess- und Definitionsänderungen werden systematisch dokumentiert.

Die Datenweitergabe und entsprechende Auswertungen durch Dritte werden in der Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (DHRV) gesetzlich geregelt [49]. Nach erfolgter Antragsstellung der Anfragenden entscheidet das PEI innerhalb von 3 Monaten (Firstverlängerungen um jeweils 1 Monat sind bei z. B. unvollständig eingereichten Unterlagen möglich) über den Datenexport. Nach der Genehmigung stellt die Geschäftsstelle des DHR die entsprechenden Daten zur Verfügung (siehe Anhang C). Die mittelfristige Finanzierung des Registers wird als gesichert angegeben.

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

Vollzähligkeit

Die Erfassung von Patienten mit schwerer Hämophilie A im DHR ist gesetzlich verpflichtend. Grundsätzlich ist daher von einer hohen 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.

In dem Videomeeting mit den Registerbetreibenden gaben diese an, im Jahr 2019 insgesamt 2637 Patienten mit schwerer Hämophilie A im DHR erfasst zu haben. Von diesen 2637 Patienten haben 1064 Patienten einer Einzelmeldung ihrer Daten zugestimmt, von denen 715 Patienten keine Hemmkörper gegen den Faktor VIII aufweisen (siehe Anhang C). Wie viele dieser 715 Patienten für die Fragestellung der AbD geeignet sind, ist nicht angegeben. Hierfür müssten die Patienten prinzipiell für beide zu vergleichenden Therapien (Valoctocogen Roxaparvovec und Faktor-VIII-Präparate) geeignet sein, d. h. keine AAV5-Antikörper und keine Kontraindikationen gegen eine der Therapien aufweisen (z. B. keine akuten oder unkontrollierten chronischen Leberinfektionen sowie bekannte signifikante Leberfibrose oder -zirrhose) [12]. Im Jahr 2020 lag die Zahl der erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper bei 834 (siehe Anhang C).

Wie in Abschnitt 5.5.2 dargestellt, gibt es verschiedene Szenarien zur Abschätzung der Patientenzahlen der AbD. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenzahl je nach Szenario auf 554 bis 1056 pro Jahr geschätzt. Somit muss die Zahl der Patienten mit Einzelmeldungen im Register weiter erhöht (ggf. auch unter Einbindung weiterer europäischer Register) werden, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten.

Verpflichtend zu dokumentierende Angaben im Register

Um einerseits die relevante Patientenpopulation für die AbD abzugrenzen und andererseits eine ausreichende Vollständigkeit in Bezug auf die zu erhebenden Endpunkte zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie zu den relevanten Endpunkten verpflichtend im DHR dokumentiert werden. Die per Gesetz verpflichtende Datenmeldung umfasst grundsätzlich Angaben zur Behandlung [44], aus dem veröffentlichten Datensatz [46] ist jedoch nicht ersichtlich, welche der aufgeführten Dokumentationsfelder verpflichtend auszufüllen sind, um eine Meldung abschließen zu können.

Pflichtfelder für Ein- und Ausschlusskriterien

Um die relevante Patientenpopulation für die Fragestellung der AbD abzugrenzen, müssen Informationen zum Vorliegen von AAV5-Antikörpern sowie zu Hemmkörpern gegen den Faktor VIII verpflichtend im Register dokumentiert werden. Darüber hinaus muss die Leberfunktion, die ein wichtiges Kriterium für die Eignung der Gentherapie darstellt, für jeden Patienten erfasst werden. Angaben zur Art der Gerinnungsstörung sowie zum Schweregrad werden bereits verpflichtend dokumentiert [44].

Pflichtfelder zur Erhebung der relevanten Endpunkte für die AbD

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

Einheitliche Meldezeitpunkte

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

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität), Erhebungszeitpunkte

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden derzeit nicht im DHR erhoben. Diese Endpunkte sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jedoch von großer Bedeutung. Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte, beispielsweise zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Blutungsereignissen sowie zu Schmerzen wird in der vorliegenden Indikation darüber hinaus für den Vergleich unterschiedlicher Therapien als wichtig beschrieben [9,50]. Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass generell eine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten ermöglicht werden kann, es allerdings derzeit keine validierten Fragebogen für die Hämophilie gebe (siehe Anhang C). Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Symptomatik identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Beispielsweise stehen für die Erhebung von Schmerzen validierte Instrumente zur Verfügung. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls (SP) dargelegt werden.

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

Erhebung unerwünschter Ereignisse

UEs werden derzeit nicht systematisch im DHR erhoben. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Valoctocogen Roxaparvovec 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 Valoctocogen Roxaparvovec gehören dazu Gesamtraten schwerwiegender UEs (SUEs) sowie definierte spezifische UEs, wie z. B. die Bildung von Hemmkörpern unter der jeweiligen Therapie sowie das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Die spezifischen UEs sollten sowohl Valoctocogen Roxaparvovec als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Präparate adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

Erhebung von Confoundern

Im DHR werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden Alter, Körpergewicht, Blutungsdauer und -häufigkeit, Therapieanlass, zugrunde liegende Mutation, Komorbiditäten, Familienhistorie sowie medizinisch relevante Ereignisse berücksichtigt (siehe Anhang C). Die Identifikation der Confounder erfolgte nach Angaben der Registerbetreibenden systematisch unter Verweis auf die Publikation von Duda 2020 [21].

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

Duda 2020 beschreiben die systematische Entwicklung eines Kerndatensatzes in Anlehnung an die regulatorischen Voraussetzungen der EMA sowie zur vereinfachten Harmonisierung der Daten mit anderen Registern. Ob in diesem Zusammenhang auch für die vorliegende AbD relevante Confounder systematisch identifiziert und bereits vollständig in diesem neuen, erweiterten Datensatz erfasst sind, geht aus den Angaben der Registerbetreibenden nicht hervor. Es erscheint daher erforderlich, vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung eines Expertenpanels zu klären, ob weitere Confounder für die Fragestellung des Vergleichs von Valoctocogen Roxaparvovec und rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in der für die AbD relevanten Fragestellung von Bedeutung sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [3,51].

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im DHR derzeit IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen sowie ein regelmäßiges Monitoring von Stichproben durchgeführt. Regelmäßige Schulungen

zur Datenerhebung und -erfassung werden angeboten (siehe Anhang C). Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [3].

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

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

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aufgrund der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist es erforderlich, dass die Erhebung vergleichender Daten notwendig ist. Der Nutzen und Schaden von Valoctocogen Roxaparvovec soll im Vergleich mit einer prophylaktischen Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten untersucht werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b kommt dafür nur eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [3].

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

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung ist das DHR die einzige bereits bestehende potenziell geeignete Datenquelle (siehe Abschnitt 5.4.3). Voraussetzung ist allerdings, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen zeitnah umgesetzt werden. Alternativ ist eine spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform als primäre Datenquelle denkbar.

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 Querys zur Erreichung einer hohen Datenqualität
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [52]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Valoctocogen Roxaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Valoctocogen Roxaparvovec) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung ist es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [53].

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 Valoctocogen Roxaparvovec beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. Blutungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

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

In der vorliegenden Fragestellung handelt es sich um einen genetisch bedingten Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII. Die Therapie besteht in der Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors. Patienten mit schwerer Hämophilie haben ohne eine Prophylaxetherapie mit Faktor-VIII-Präparaten ein hohes Risiko für spontane Blutungen. Insbesondere Gelenkblutungen treten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A häufig auf und gehen mit dem Risiko dauerhafter Gelenkveränderungen einher. Das primäre Therapieziel ist es, die Anzahl an Blutungen zu reduzieren bzw. Blutungsfreiheit zu erreichen [7,54].

Valoctocogen Roxaparvovec bewirkt die Transfektion einer funktionsfähigen Kopie des Gens, das für den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII codiert, in die Leberzellen. Wie lange eine ausreichende Faktor-VIII-Aktivität erhalten werden kann, kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Erste Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Aktivität im Laufe von 1-2 Jahren schwächer wird, dies jedoch intraindividuell unterschiedlich sein kann [18]. Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Valoctocogen Roxaparvovec sollten die Patienten daher mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5 bis 10 [55]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko. Die konkrete Schwelle ergibt

sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Wie beschrieben, ist es das primäres Ziel der Behandlung, die Blutungsrate zu verringern bzw. Blutungsfreiheit zu erreichen. Als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts wird der Anteil an Patienten angesehen, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Blutungsereignis beobachtet wird (im Folgenden als Responder bezeichnet). Da die Datenlage bezüglich Blutungsereignissen im Anwendungsgebiet mit hohen Unsicherheiten behaftet ist, kann derzeit keine konkretisierte Abschätzung des Umfangs der AbD für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden deshalb verschiedene Szenarien für die Schätzungen des Umfangs der AbD für den Endpunkt Blutungsfreiheit dargestellt.

Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD

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

Zwar liegen Studienergebnisse zu jährlichen Blutungsraten in wissenschaftlichen Publikationen vor, doch sind diese Ergebnisse nicht geeignet, konkrete Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis abzuleiten. Dies liegt hauptsächlich an unterschiedlichen Operationalisierungen der Blutungsereignisse und der subjektiven Datenerhebung sowie an unterschiedlichen und zu kurzen Beobachtungszeiten [10,56]. Aus der Übersichtsarbeit von Miesbach 2019 [10] ergibt sich anhand der dargestellten Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate, dass über mehrere Studien im Anwendungsbereich der Prophylaxe der schweren Hämophilie A mit halbwegszeitverlängerten Faktorkonzentraten das 1. Quartil bei 0 liegt. Das bedeutet, dass für mindestens 25 % der Patienten kein Blutungsereignis beobachtet wurde. Daher werden für die Szenarien der Fallzahlschätzung Anteile an Respondern unter der Vergleichstherapie von 25 % und 35 % angenommen. Des Weiteren ist fraglich, inwieweit Daten zu Blutungsereignissen, die in Studien unter kontrollierten Bedingungen erhoben wurden, auf Registerdaten übertragbar sind.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Anteil der Patienten, für den die Gentherapie zur Prophylaxebehandlung geeignet ist und der auch tatsächlich von der Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten auf die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec wechselt. Dies kann zu einer ungleichen Verteilung der Patientenpopulation auf die Therapiearme führen und die benötigte Stichprobengröße beeinflussen. Für die nachfolgenden Schätzungen werden deshalb Verteilungsverhältnisse zwischen Valoctocogen Roxaparvovec und der Vergleichstherapie von 1:1, 1:2, 1:4 und 1:5 angenommen.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese (relatives Risiko [RR] = 2,0).

Auf Basis der oben genannten Annahmen ergibt sich, dass für Valoctocogen Roxaparvovec von Anteilen an Patienten ohne Blutungsereignis von $> 50\%$ ausgegangen wird. Dies erscheint plausibel, da das Therapieziel der Gentherapie dauerhafte Blutungsfreiheit durch eine intrinsische Faktor-VIII-Produktion ist [20]. In der pivotalen Studie GENER8-1 waren circa 80 % der Patienten im Beobachtungszeitraum blutungsfrei [18].

Schätzungen zum Umfang der AbD bei einer 1:1-Verteilung zwischen Valoctocogen Roxaparvovec und der Vergleichstherapie

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

Die folgende Abbildung 1 zeigt die für den Nachweis eines Vorteils von Valoctocogen Roxaparvovec benötigten Stichprobengrößen für verschiedene Werte des RR in Abhängigkeit von den Anteilen an Respondern unter Valoctocogen Roxaparvovec, jeweils für angenommene Anteile von 25 % und 35 % unter der Vergleichstherapie.

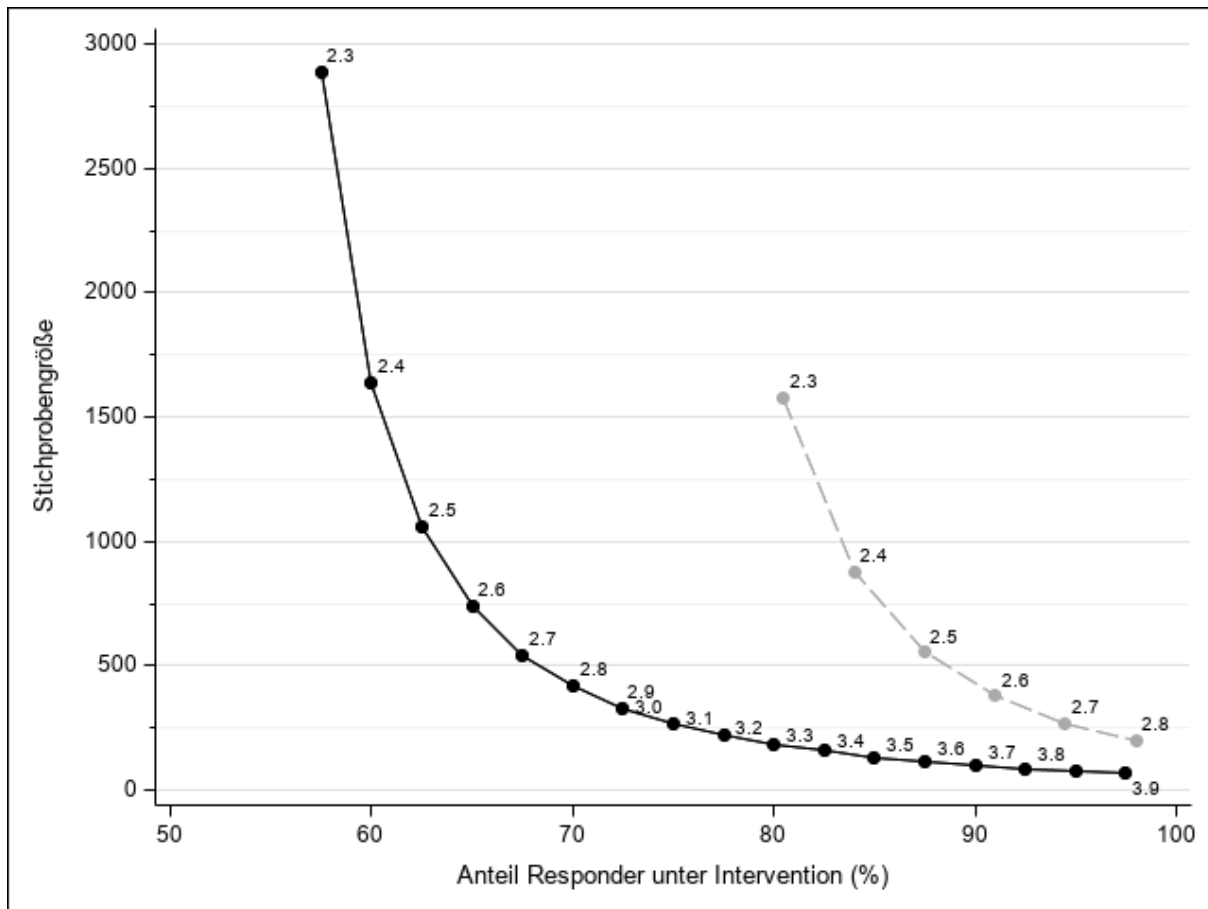


Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung. Anteil der Responder unter Kontrolle unter Vergleichstherapie von 25 % (schwarz) und 35 % (grau). Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$

Dabei zeigt sich, dass z. B. bei einem Anteil von 25 % unter der Vergleichstherapie und einem $RR = 2,5$ (daraus folgt ein Anteil von 62,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten benötigt wird. Bei einem höheren Anteil unter der Vergleichstherapie von 35 % (entsprechend einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Respondern nur 554 Patienten benötigt. Insgesamt zeigt sich, dass bei höheren Anteilen an Respondern unter der Vergleichstherapie bei einem gegebenen RR die benötigte Stichprobengröße sinkt.

Einfluss unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse auf die Stichprobengröße

In Abbildung 2 und Abbildung 3 wird der Einfluss potenziell unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse zwischen den Behandlungsarmen auf die für den Nachweis eines Unterschiedes benötigte Stichprobengröße dargestellt. Dabei werden exemplarisch die Szenarien für die Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis unter der Vergleichstherapie von 25 % (Abbildung 2) bzw. 35 % (Abbildung 3) jeweils für entsprechende Anteile unter Valoctocogen Roxaparvovec von 80 % (entsprechend $RR = 3,2$ bzw. $RR = 3,6$) und 90 % (entsprechend $RR = 2,3$ und $RR = 2,6$) betrachtet.

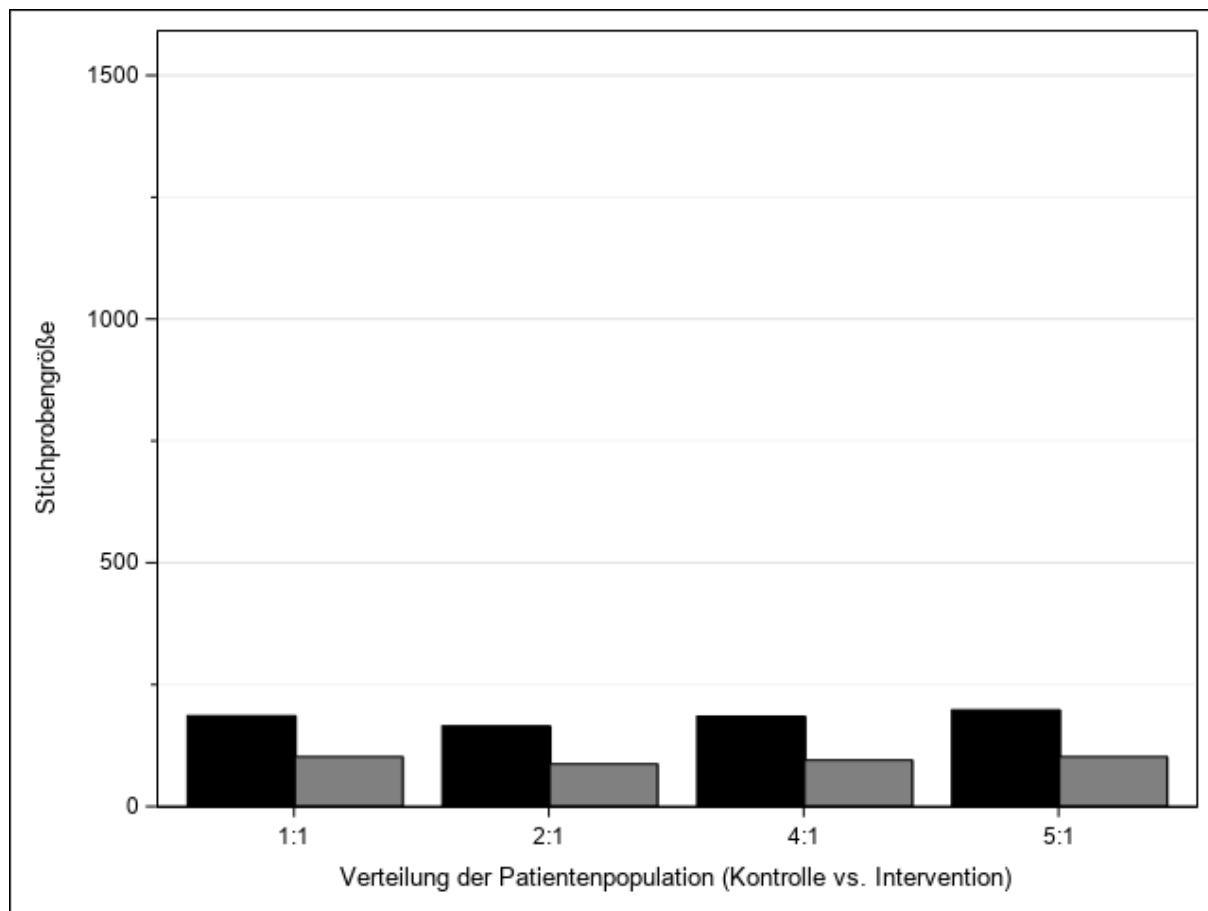


Abbildung 2: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 25 %.
Anteile an Respondern unter der Intervention: 80 % (schwarz) und 90 % (grau).
Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene
Nullhypothese $RR = 2,0$

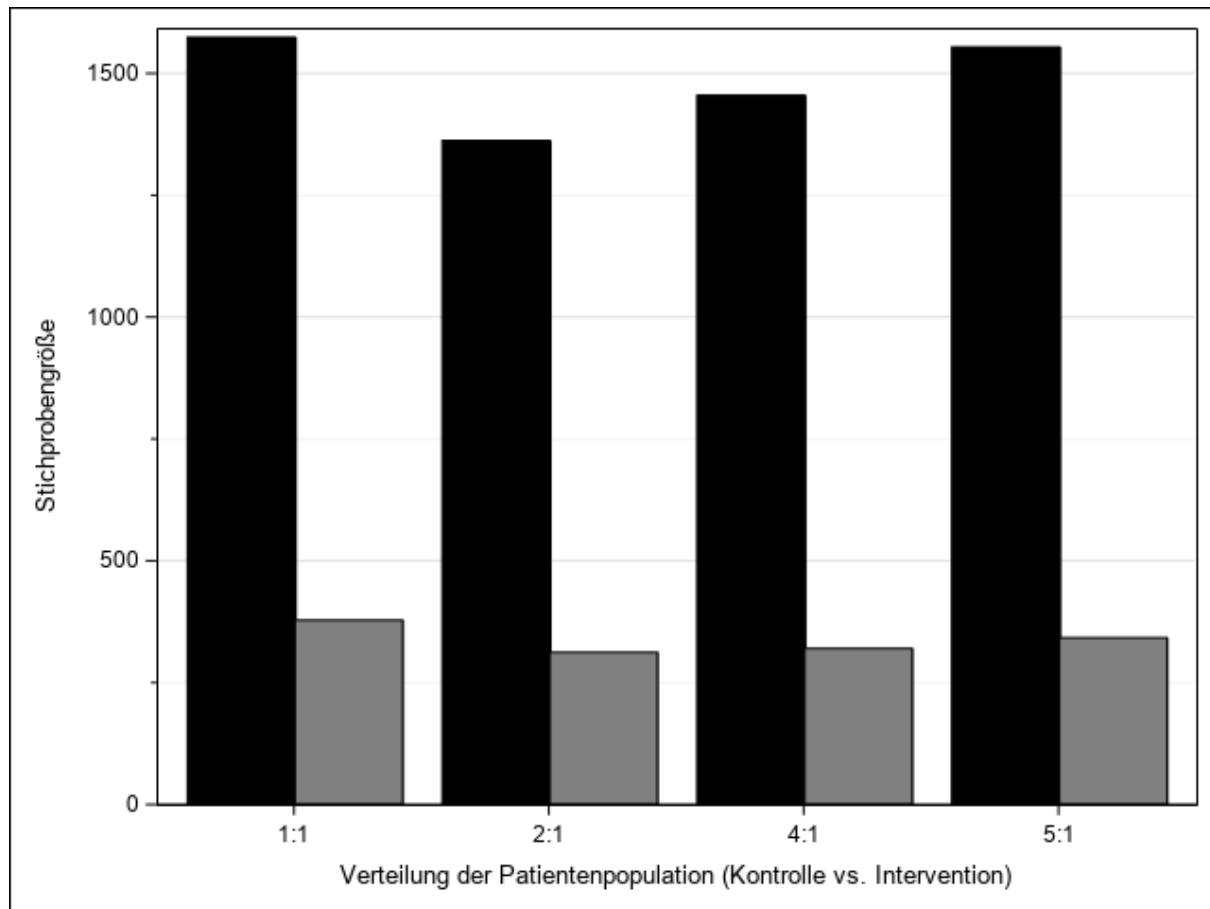


Abbildung 3: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 35 %.
 Anteile an Respondern unter der Intervention: 80 % (schwarz) und 90 % (grau).
 Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene
 Nullhypothese $RR = 2,0$

Aus den in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellten Szenarien geht hervor, dass die benötigten Stichprobengrößen über die verschiedenen Verteilungsverhältnisse hinweg, jeweils für die Anteile an Respondern unter der Kontrolle (25 % und 35 %) und die Anteile an Respondern unter der Intervention (80 % und 90 %), in einer ähnlichen Größenordnung sind. Die größten Fallzahlen werden benötigt, wenn der Anteil an Respondern unter der Kontrolle bei 35 % und unter der Intervention bei 80 % liegt (1362 [Verteilungsverhältnis 2:1] bis 1574 [Verteilungsverhältnis 1:1]). Die benötigten Fallzahlen sind in den anderen Szenarien deutlich geringer (siehe Anhang E). In den vorliegenden Szenarien ergeben sich aufgrund der Kombination von Anteilen unter der Kontrolle und der Intervention sowie der verschobenen Nullhypothese die geringsten Fallzahlen bei einer 2:1-Verteilung [57].

Gemäß des Beschlusses zur Nutzenbewertung zu Emicizumab kommen ca. 2000 Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, $FVIII < 1 \%$) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, für eine Routineprophylaxe infrage [58]. Hiervon sind jedoch noch circa 40 % bis 50 % [10,59] aufgrund von Antikörpern gegen den Vektor AAV5 abzuziehen, sodass von

circa 1000 Patienten ausgegangen werden kann. Die Registerbetreibenden geben an, dass im Jahr 2019 insgesamt 2637 Patienten mit schwerer Hämophilie A im DHR erfasst waren. Unter Berücksichtigung des oben genannten Anteils der Patienten mit Antikörpern gegen AAV5 und des auf Basis der Angaben der Registerbetreibenden geschätzten Anteils von Patienten mit Hemmkörpern gegen den Faktor VIII (circa 30 % [54]) sind im DHR bereits ungefähr 1000 Patienten dokumentiert. Die AbD erscheint somit auf Basis der dargestellten Schätzungen mit Stichprobengrößen von circa 1000 Patienten nur durch eine annähernde Vollerhebung (Überführung aller dokumentierten Patienten in eine Einzelmeldung) im DHR machbar zu sein. Eine Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Patienten in Einzelmeldung erscheint jedoch nicht realistisch umsetzbar. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße sollte die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register geprüft werden. Initiativen zur Angleichung der jeweiligen nationalen Datensätze an einen gemeinsamen europäischen Standard werden bereits beschrieben. So erfolgte die umfangreiche Überarbeitung des aktuellen Datensatzes des DHR bereits unter der Berücksichtigung einer potenziellen europäischen Zusammenführung [21].

Die Rekrutierungszeit (bzw. die Überführung von Patienten aus einer Sammelmeldung in eine Einzelmeldung) kann auf Basis der vorliegenden Informationen derzeit nicht abgeschätzt werden.

5.5.3 Auswertung der Daten

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

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [60]. 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 [61-63],

- vorab alle für die Fragestellung der AbD 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 wissenschaftliche Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

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

Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3,51]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [51]. 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 [64], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [65]. Auf Basis des in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Umfangs der Datenerhebung ist zu erwarten, dass Fallzahl und Ereigniszahl für eine angemessene Confounderadjustierung ausreichend groß sein werden, sofern die Zahl der in Einzelmeldung erfassten Patienten im DHR gesteigert werden kann.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu

sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Valoctocogen Roxaparvovec als auch für rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von 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 [66]. 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 [67].

Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts bei vergleichender Registerstudie

Valoctocogen Roxaparvovec soll die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten durch eine 1-malige Anwendung ersetzen. Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden Fragestellung sind theoretisch 3 Ausgangsszenarien denkbar:

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

In der vorliegenden Indikation der schweren Hämophilie A ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der im Register dokumentierten Patienten eine Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten erhalten haben. Da die Patientenpopulation der AbD nur erwachsene Patienten umfasst, ist Szenario 1 zwar theoretisch denkbar, jedoch ist unklar, ob bzw. wie häufig Patienten im Erwachsenenalter mit schwerer Hämophilie A 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 [68]. Mögliche Probleme bei der Definition des Beobachtungsstarts sowie entsprechende Strategien zur Vermeidung der Verzerrungen und die dafür notwendigen Daten sind in der Literatur beschrieben [69].

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

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

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

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

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

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

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt 5.5.3 beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Diskussion

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

Studien aus Auflagen der Zulassungsbehörden für Nutzenbewertung nicht ausreichend

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvovec, die sich aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Dabei ist das Ziel, zu klären, inwieweit die Fragestellung der Datenerhebung (auch kurzfristig) mithilfe dieser Studien beantwortet werden kann. Im vorliegenden Fall hat diese Überprüfung ergeben, dass die beauftragten Studien nicht geeignet sind, die Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Valoctocogen Roxaparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur generieren (siehe Abschnitt 5.3.3). Ursache dafür ist maßgeblich, dass die von der EMA geforderten Registerstudien primär auf eine Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvovec ausgerichtet sind, nicht aber auf eine Datenerhebung für einen Vergleich von Valoctocogen Roxaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

Orientierende Schätzungen zur Dauer und zum Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung werden im Idealfall aus einer Fallzahlschätzung abgeleitet. Im vorliegenden Fall erfolgt eine Annäherung an diese Schätzung für den Endpunkt Blutungen, operationalisiert als Blutungsfreiheit, unter der Annahme unterschiedlicher Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis unter Valoctocogen Roxaparvovec und der Vergleichstherapie sowie potenziell unterschiedlicher Verteilungen der Therapien in der untersuchten Patientenpopulation. Bei einer 1:1-Verteilung und einem angenommenen Anteil von 25 % unter der Vergleichstherapie

und üblichen Werten für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie einer verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$, ergibt sich bei einem RR von 2,5 (und dem daraus folgenden Anteil von 62,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten. Bei einem entsprechenden Anteil von 35 % unter der Vergleichstherapie und einem RR von 2,5 (daraus folgend einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 554 Patienten benötigt. Bei gegebenem Anteil an Patienten ohne Blutungsereignis und gegebener Effektgröße bleiben die benötigten Fallzahlen auch bei Änderung des Verteilungsverhältnisses zwischen Valoctocogen Roxaparvovec und der Vergleichstherapie in einer ähnlichen Größenordnung.

Geht man von circa 1000 Patienten in der vorliegenden Fragestellung in Deutschland aus, erscheint die Durchführbarkeit der AbD für Stichprobengrößen von 1000 Patienten nur unter einer nahezu vollständigen Überführung aller für die Fragestellung relevanten Patienten in eine Einzelmeldung im DHR durchführbar. Die Registerbetreibenden geben an, dass 2020 für 834 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A und ohne Hemmkörper eine Zustimmung zur Einzelerfassung vorliegt. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten, die Antikörper gegen den AAV5-Vektor aufweisen, ist es erforderlich, die Anzahl der Patienten mit Einzelmeldung im DHR weiter deutlich zu erhöhen. Eine Möglichkeit zur Erhöhung der Patientenzahlen wäre beispielsweise eine Erweiterung um Daten anderer europäischer Register.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [2]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall könnte die Durchführung einer randomisierten Registerstudie somit einerseits die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und andererseits eine sinnvolle Maßnahme zu Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts des Interventions- und Kontrollarms darstellen (siehe Abschnitt 5.4.3).

7 Fazit

Das Konzept zur AbD für Valoctocogen Roxaparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)
I(ntervention)	Valoctocogen Roxaparvovec ^a
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate ^a
O(outcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern - thromboembolische Ereignisse ▪ Ergänzende Endpunkte ▫ Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten ▫ Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung
a. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Valoctocogen Roxaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Deutsche Hämophileregister kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (verpflichtende Dokumentation notwendiger Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanter Endpunkte mit einheitlichen Meldezeitpunkten, Erhöhung der Patienten in Einzelmeldung sowie Dokumentation von

UE-Endpunkten, ggf. Confounder) sowie weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) erforderlich.

- Die AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
 - Derzeit kann von circa 1000 Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland ausgegangen werden.
 - Die benötigte Anzahl an Patienten für die AbD lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht konkret abschätzen. Für den Endpunkt Blutungen, operationalisiert als Anteil Patienten mit Blutungsfreiheit, sind daher verschiedene Szenarien beschrieben.
 - Bei der Annahme eines Anteils an Patienten mit Blutungsfreiheit von 25 % unter der Vergleichstherapie ergibt sich bei einem relativen Risiko von 2,5 (entspricht folglich einem Anteil an Patienten mit Blutungsfreiheit von 62,5 % für Valoctocogen Roxaparvovec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Valoctocogen Roxaparvovec unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten.
 - Bei einem entsprechenden Anteil von 35 % unter der Vergleichstherapie werden bei einem RR von 2,5 (entspricht einem Anteil von 87,5 % unter Valoctocogen Roxaparvovec) aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 554 Patienten benötigt.

Auswertung der Datenerhebung

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

8 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Valoctocogen roxaparvovec (schwere Hämophilie A) [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5268/2022-02-03_AM-RL_Einleitung-Verfahren_Valoctocogen-Roxaparvovec.pdf.
5. European Commission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.8.2022 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Roctavian - Valoctocogen Roxaparvovec" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1668.htm>.
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): Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A) [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8237/2022-02-03_AM-RL_Einleitung-Verfahren_Valoctocogen-Roxaparvovec_TrG.pdf.
7. Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten. Hämophilie [online]. 2015 [Zugriff: 05.07.2022]. 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: 06.07.2015]. URL: 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://dx.doi.org/10.1111/hae.14247>.
10. Miesbach W, Schwable J, Muller MM et al. Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Arztebl Int 2019; 116(47): 791-798. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2019.0791>.

11. Dingermann T, Rößler A. Hämophilie A; Gentherapie wirksam in Phase-III-Studie [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/gentherapie-wirksam-in-phase-iii-studie-132036/>.
12. European Commission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.8.2022 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Roctavian - Valoctocogen Roxaparvovec" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates Annex [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1668.htm>.
13. BioMarin Pharmaceutical. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels ≤ 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions [online]. [Zugriff: 08.09.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003215-19.
14. BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301) [online]. 2021 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913>.
15. BioMarin Pharmaceutical. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec, With Prophylactic Steroids in Hemophilia A (GENER8-3) [online]. 2022 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323098>.
16. BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients (270-201) [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795>.
17. Kenet G, Chen YC, Lowe G et al. Real-World Rates of Bleeding, Factor VIII Use, and Quality of Life in Individuals with Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis in a Prospective, Noninterventional Study. J Clin Med 2021; 10(24). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10245959>.
18. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med 2022; 386(11): 1013-1025. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2113708>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 17.07.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-26_Emicizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
20. Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. Haemophilia 2021; 27(6): 947-956. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14391>.
21. Duda H, Hesse J, Haschberger B et al. The German Hemophilia Registry: Growing with Its Tasks. J Clin Med 2020; 9(11). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9113408>.

22. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Aufbau des Deutschen Hämophilieregisters. *Hamostaseologie* 2008; 28(Suppl 1): S12-S16.
23. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Dokumentation in der Hämophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hämophilieregisters. *Hamostaseologie* 2010; 30(Suppl 1): S62-S64.
24. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. *Hamostaseologie* 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
25. Paul-Ehrlich-Institut. DHR-Service [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=5.
26. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophilieregister; Jahresbericht 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 11.05.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
27. Fischer K, Iorio A, Hollingsworth R et al. FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. *Haemophilia* 2016; 22(1): e36-38. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.12764>.
28. Fischer K, Lewandowski D, Marijke van den Berg H et al. Validity of assessing inhibitor development in haemophilia PUPs using registry data: the EUHASS project. *Haemophilia* 2012; 18(3): e241-246. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02687.x>.
29. Makris M, Calizzani G, Fischer K et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 2: S22-25. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70150-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70150-X).
30. European Association for Haemophilia and Allied Disorders. EUHASS newest annual report published [online]. 2018 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://eahad.org/euhass-newest-annual-report-published/>.
31. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS [online]. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <http://web.euhass.org/>.
32. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS; Working Protocol; Version 11 [unveröffentlicht]. 2021.
33. Makris M. EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) [online]. 2015 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-haemophilia-safety-surveillance-euhass-mike-makris_en.pdf.
34. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779>.
35. Coffin D, Pierce G, Baumann A. World Bleeding Disorders Registry (WBDR); protocol [online]. 2018 [Zugriff: 10.05.2022]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/01/WBDR-Study-Protocol-Ethics.pdf>.

36. WBDR Steering Committee. WBDR Minimal & Extended Data Set [online]. 2019 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2021/12/WBDR-DataSets-July2019.pdf>.
37. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry; 2020 Data Report [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1971.pdf>.
38. Konkle B, Pierce G, Coffin D et al. Core data set on safety, efficacy, and durability of hemophilia gene therapy for a global registry: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2020; 18(11): 3074-3077. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15023>.
39. World Federation of Hemophilia. The World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR) [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883710>.
40. Coffin D, Konkle B, Pierce G. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry; protocol synopsis [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/02/WFH-GTR-protocol-synopsis.pdf>.
41. Paul-Ehrlich-Institut. Regulation; Meldung an das PEI: Beteiligte [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms_tabcounter=3.
42. Deutsches Hämophileregister. FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophileregister (dhr) [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-faqs.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
43. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 2018 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf.
44. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) § 21 Koordiniertes Meldewesen [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/_21.html.
45. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) § 21a Deutsches Hämophileregister, Verordnungsermächtigung [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/_21a.html.
46. Deutsches Hämophileregister. Gesamtdatensatz dhr 2.0 [online]. 2020 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
47. EUHASS. Funding [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: <http://web.euhass.org/info/funding>.

48. EUHASS. Details of the EUHASS data collection and reporting system [online]. URL: <http://web.euhass.org/info/methodology>.

49. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (Hämophileregister-Verordnung - DHRV) [online]. [Zugriff: 21.07.2022]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/dhrv/BJNR074400019.html#BJNR074400019BJNG000400000>.

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

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

52. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. J Clin Epidemiol 2018; 95: 19-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.

53. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. Int J Epidemiol 2017; 46(1): 103-105. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw075>.

54. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26 Suppl 6: 1-158. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14046>.

55. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.

56. Keipert C, Muller-Olling M, Gauly F et al. Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients. Clin Transl Sci 2020; 13(6): 1127-1136. <https://dx.doi.org/10.1111/cts.12794>.

57. Hilton JF. Designs of superiority and noninferiority trials for binary responses are noninterchangeable. Biom J 2006; 48(6): 934-947. <https://dx.doi.org/10.1002/bimj.200510288>.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper) [online]. 2019 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-449/2019-09-05_Geltende-Fassung_Emicizumab_D-426.pdf.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Expertengespräch Sitzung der Arbeitsgruppe „ATMP QS“ des Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Valoctocogene roxaparvovec [unveröffentlicht].

60. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.
61. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
62. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
63. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
64. Harrell FE Jr. Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. New York: Springer; 2001.
65. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
66. 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: 15657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15657>.
67. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://dx.doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
68. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764. <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwv254>.
69. Hernan MA, Sauer BC, Hernandez-Diaz S et al. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 70-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.04.014>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern

Quelle	Suchdatum	Relevante Treffer	Vorgehen
Übersichten von Registern			
Orphanet https://www.orpha.net/	02.05.2022	3	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: Hämophilie
EnCEPP http://www.encepp.eu	02.05.2022	1	Type of resource: data source Suchbegriff: Hemophilia
IRDiRC https://irdirc.org/	02.05.2022	0	IRDiRC Recognized Resources: browsen der Website
Ausgewählte Websites			
EUHANET https://www.euhanet.org	02.05.2022	1	browsen der Website
EAHAD https://eahad.org	02.05.2022	1	browsen der Website
Kinderblutkrankheiten.de https://www.kinderblutkrankheiten.de/	04.05.2022	2	browsen der Website
Google https://www.google.de/	02.05.2022	15	Suchbegriffe: Hämophilie Register, hemophilia registry
Bibliografische Datenbanken			
MEDLINE	28.04.2022	2	Suchstrategie siehe Anhang B.1
Studienregister			
ClinicalTrials.gov	04.05.2022	4	Suchstrategie siehe Anhang B.2
Expertenbefragung			
Universitätsklinikum Frankfurt	01.11.2021	1	Protokoll zu EUHASS wurde übermittelt (Stand: April 2021)

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 01, 2022

#	Searches
1	Hemophilia A/
2	((haemophilia* or hemophilia*) adj A).ti,ab.
3	or/1-2
4	Registries/
5	(register or registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	exp germany/
8	(germany or german or europe* or international* or multinational*).ti,ab.
9	or/7-8
10	and/3,6,9
11	*Registries/
12	and/3,11
13	or/10,12
14	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
15	hi.fs. or case report.mp.
16	or/14-15
17	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
18	13 not (16 or 17)
19	Cochrane database of systematic reviews.jn.
20	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
21	meta analysis.pt.
22	or/19-21
23	13 and 22
24	18 or 23

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
hemophilia AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes"

Suche nach Studien zu Valoctocogen Roxaparvovec

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
Valoctocogene roxaparvovec OR BMN-270

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(Valoctocogene roxaparvovec*) OR BMN-270 OR BMN270 OR (BMN 270)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Valoctocogene roxaparvovec OR BMN-270 OR BMN270 OR BMN 270

Anhang C Rückmeldung zum Deutschen Hämophileregister (DHR)

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für den Wirkstoff Valoctocogen roxaparvovec beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) (nachfolgend als „interessierende Patientenpopulation“ bezeichnet).

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

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel in der Zusammenfassenden Dokumentation unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

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

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

Duda et al.: The German Hemophilia Registry: Growing with 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

Der Gesamtdatensatz des dhr ist auf der Homepage des dhr veröffentlicht:

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen? Insbesondere: Sind auch für Patientinnen bzw. Patienten, die nicht mit Valoctocogen roxaparvec behandelt werden, diejenigen Informationen im Datensatz enthalten, anhand derer sich die grundsätzliche Eignung für eine Therapie mit Valoctocogen roxaparvec beurteilen lässt (z.B. Leberfunktionswerte)?

☐ nein ☒ ja

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

Grundsätzlich lässt sich die interessierende Patientenpopulation abgrenzen, allerdings werden Leberfunktionswerte nicht als Pflichtparameter erhoben, sondern können als Freitext erfasst werden. Im Hinblick auf fehlende Informationen ist nicht klar, welche hiermit gemeint sind.

2. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten zur Prophylaxe dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

3. Planen Sie für die zu interessierende Patientenpopulation die Dokumentation einer Therapie mit Valoctocogen roxaparvec?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, wie schnell können Sie die Dokumentation nach der Zulassung von Valoctocogen roxaparvec einrichten?

☒ ab dem Zeitpunkt der Zulassung ☐ mit einer Vorlaufzeit von __ Monaten

4. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf der Hämophilie A bereits erhalten haben?

☐ nein
☒ ja

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

Welche Angaben zur Therapie dokumentiert werden, ist im Gesamtdatensatz des dhr dargestellt (Seite 5-7).

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

☐ nein ☒ ja

Es werden nicht alle Gründe genannt, aber die wesentlichen: Blutungsereignisse, das Auftreten von Inhibitoren, Schweregrad der Erkrankung. Die Produktwahl obliegt der ärztlichen Person.

6. 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__

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

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

Abgefragt wird, ob die zugrundeliegende Mutation bekannt ist, und falls ja, ob es eine Intron-22-Inversion ist. In einem Freitextfeld können Angaben zur Mutation gemacht werden. Die Angaben zu den molekulargenetischen Befunden sind keine Pflichtfelder.

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten (insbesondere in Hinblick auf Faktor VIII-Restaktivität, Hemmkörper gegen Faktor VIII 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 und Höhe des Titors. Der Leberstatus kann in einem Freitextfeld dokumentiert werden

9. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik? Bitte erläutern Sie das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

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

Generell können im dhr PRO-Fragebögen angeboten werden, allerdings gibt es zahlreiche und keiner davon ist validiert.

10. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität? Bitte erläutern Sie das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

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

Generell können im dhr PRO-Fragebögen angeboten werden, allerdings gibt es zahlreiche und keiner davon ist validiert.

11. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

☒ nein ☐ ja ☐ teilweise

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

12. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

☒ nein ☐ ja

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

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

Der Gelenkscore kann erfasst werden, ist aber keine Pflichtangabe. Welche Angaben zum Gelenkscore erfasst werden steht im Gesamtdatensatz, Seite 7.

14. 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:

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
[Gesamtdatensatz, Seite 2](#)

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

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

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

[Für welche Angaben exakte Datumswerte erfasst werden, ist im Gesamtdatensatz dargestellt.](#)

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

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

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

[Nur für Arzneimittel zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen.](#)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

☐ nein ☒ ja

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

Im Register können Angaben zu medizinisch relevanten Ereignissen und weiteren Erkrankungen dokumentiert werden. Welche Angaben erfasst werden, ist auf Seite 7 des Gesamtdatensatzes dargestellt.

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

Daten, die mindestens jährlich erfasst werden, sind im Gesamtdatensatz auf Seite 5-7 dargestellt.

20. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Anlässe 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.

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

☐ nein ☒ ja

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

22. 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.

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

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

24. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

☐ 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 Hämophilierregistern (PedNet, FranceCoag, UKDOCS u.a.). Europäische Guidelinedokumente (EMA Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII 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.

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

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

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

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

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

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

- ☒ nein ☒ ja ☐ ja, als Anlage beigelegt /
 öffentlich verfügbar unter folgender URL:

Auf den Seiten des dhr sind umfassende Informationen zum Register öffentlich verfügbar, wie z.B. der Gesamtdatensatz und das Handbuch.

<https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>

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

- ☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

28. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

- ☐ nein ☐ ja ☒ ja, als Anlage beigelegt /
 öffentlich verfügbar unter folgender URL:

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=3

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

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Das dhr bietet eine umfassende jährliche Schulung auf der Konferenz der Gesellschaft für Thrombose und Hämosthasenforschung (GTH Meeting) an. Virtuelle Schulungen in kleinem Rahmen werden flexibel und bei Bedarf angeboten.

30. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien, mit denen die interessierende Patientenpopulation identifiziert werden kann?

☐ nein ☒ ja

Das Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG), § 21 Koordiniertes Meldewesen definiert die zu erfassende Patientenpopulation: (1a) Die hämophiliebehandelnde ärztliche Person hat die Anzahl der Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie, differenziert nach dem Schweregrad der Erkrankung und nach Altersgruppen, sowie die Gesamtmenge der bei diesen Patientengruppen angewendeten Arzneimitteln zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie nach Satz 3 an das Deutsche Hämophileregister nach § 21a zu melden. Anhand der im dhr erfassten Parameter können interessierende Patientenpopulationen identifiziert werden.

31. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch Source Data Verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

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

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

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

Seit der Umstellung auf die neue Software 2019 und der damit verbundenen Migration und Evaluation der Daten konnten keine wesentlichen Schwankungen der Datenqualität festgestellt werden. Wir gehen weiterhin von einem hohen Niveau der erfassten Daten aus.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

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

Veränderungen der Parameter und innerhalb der erfassten Daten werden systematisch in der Datenbank dokumentiert.

34. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Das deutsche Hämophileregister dhr ist das gesetzlich vorgegebene Patientenregister zur Erfassung von Gerinnungsstörungen und somit wissenschaftlich unabhängig.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (Hämophileregister-Verordnung - DHRV)

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

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

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

☐ nein ☐ ja ☒ unter folgenden Voraussetzungen:

Die Bedingungen um einen Export von Daten aus dem Register zu erhalten, sind in der Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (Hämophileregister-Verordnung - DHRV) in § 25 Datenverarbeitung durch Dritte und folgenden Paragraphen dargestellt.

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

- ☐ in Form von Individualdatensätzen
 ☐ in Form aktueller Datensätze
☐ es gibt keine Möglichkeit Daten aus dem Register für Dritte bereitzustellen
☒ Sonstiges (bitte kurz erläutern):

Es können pseudonymisierte Daten auf Patientenebene oder kumulierte Daten beantragt werden.

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

- a) Innerhalb von ca. _____ Monaten
 b) Innerhalb von ca. _____ Monaten

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

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

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

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

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

Technisch sind Datensatzerweiterungen grundsätzlich möglich, allerdings abhängig vom Änderungsumfang und finanziellen und personellen Rahmenbedingungen. Voraussetzung für jegliche Datensatzerweiterungen ist die Zustimmung des Lenkungsausschusses des dhr.

und mit folgender Frist: _____ Monate

39. 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 eine größere Anzahl an Personen mit schwerer Hämophilie A erfasst, als nach der Prävalenzeinschätzung in Deutschland zu erwarten sind. Unsere Erfahrung seit 2008 zeigt, dass Patienten, die ihre Zustimmung zur Einzelerfassung gegeben haben diese aufrechterhalten, so dass longitudinale Daten erfasst werden.

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

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im Laufe der Jahre sehen wir einen Trend, dass immer mehr Patienten der Einzelerfassung ihrer Daten zustimmen. 2019 haben 40% der Patienten mit schwerer Hämophilie A ihre Zustimmung zur Einzelerfassung gegeben, so dass insgesamt 1064 Patienten erfasst sind. 2020 haben über 140 Personen mehr der Einzelerfassung ihrer Daten zugestimmt.

Eine Einzelerfassung kann ohne die Dokumentation der Pflichtfelder nicht abgeschlossen werden, somit ist die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze gewährleistet.

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

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im dhr sind Plausibilitätsprüfungen hinterlegt und Stichprobenprüfungen werden durchgeführt. Aufgrund unserer diesbezüglichen Erfahrungen gehen wir von einer ausreichenden Richtigkeit der erhobenen Daten aus.

42. 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.

43. 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:

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

44. Bestehen in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filterungsmöglichkeiten:

Im dhr sind die Patientendaten dem behandelnden Zentrum zugeordnet.

45. 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).

46. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen (insbesondere für die Patientinnen und Patienten, die in der vorliegenden Fragestellung im Kontrollarm mit Faktor-VIII-Konzentraten weiter behandelt werden), z.B. mittels Target Trial Emulation²?

☒ nein ☐ ja

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

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

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

47. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation (erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Therapie mit Valoctocogen roxaparvovec grundsätzlich in Frage kommen) sind mit dem aktuell gültigen Gesamtdatensatz (Gesamtdatensatz seit dem Inkrafttreten von dhr 2.0 in 2019) dokumentiert?

Von den 1064 in Einzelmeldung gemeldeten Patienten 2019 sind 715 Patienten Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper. Für 2020 liegt diese Zahl bei 834 Patienten.

48. Für wie viele der unter Frage 47 aufgeführten Patientinnen und Patienten liegen Einzelmeldungen zum Gesamtdatensatz dhr 2.0 vor, und mit welcher Beobachtungsdauer (möglichst Mittelwert und Median)?

Der Gesamtdatensatz des dhr 2.0 wird erst seit der Umstellung des dhr 2019 erfasst. Für die genannten Patienten liegen also mit diesem Datensatz longitudinale Daten aus 1-2 Jahren vor.

Allerdings hat sich der Datensatz für Hämophilie A Patienten durch die Umstellung der Datenbank nicht wesentlich geändert, sondern es wurden hauptsächlich Parameter ergänzt um den neu hinzugekommenen Therapien Rechnung zu tragen. Schaut man sich die longitudinale Erfassung seit 2008 an, so liegen uns für die Patienten 2019 im Mittel Daten aus 8,9 Jahren vor (Median 10,0 Jahre). Für 2020 liegen diese Werte bei im Mittel 7,3 Jahren (Median 8,0 Jahre).

49. 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:

Da für hämophiliebehandelnde ärztliche Personen eine gesetzliche Meldepflicht besteht, gehen wir davon aus, dass alle Zentren, die Hämophiliepatienten behandeln diese an uns melden.

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

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im dhr werden eine größere Anzahl an Personen mit schwerer Hämophilie A erfasst, als nach der Prävalenzeinschätzung in Deutschland zu erwarten sind. Insofern gehen wir von einer vollständigen Erfassung aus.

51. Wie hoch schätzen Sie die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten ein, die mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt werden, ihre Daten an das Register zu spenden?

☐ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die grundsätzliche Bereitschaft ist von uns nicht einschätzbar, da wir keinen direkten Kontakt zu Patienten haben. Die Fachgesellschaften und Patientenvertretungen spiegeln uns jedoch eine hohe Bereitschaft.

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

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht gehen wir davon aus, dass alle Zentren, die Hämophiliepatienten behandeln diese an das Deutsche Hämophileregister melden. Die Annahme der vollständigen Erfassung der interessierenden Patientenpopulation wird auch von dem Vergleich der erfassten Patienten mit der Prävalenzeinschätzung erwarteter Patienten in Deutschland untermauert.

Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte Deutsche Hämophilieregister (DHR) auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja, Handbuch und Gesamtdatensatz öffentlich verfügbar
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	teilweise
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	teilweise (nicht alle Patienten in Einzelmeldung)
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	Für das gesamte Register: Repräsentativität durch gesetzliche Meldepflicht Für Einzelmeldung: Unklar

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	Nicht vollständig gewährleistet (abhängig von Einzel- bzw. Sammelmeldung und teilweise wegen freiwilliger Angabe verschiedener Daten)
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung (Plausibilitätsprüfungen; keine Source Data Verification)
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	unklar
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	unklar
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	unklar
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	nein
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja, unter Zustimmung des Lenkungsausschusses
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	teilweise
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	unklar
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	unklar
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulativer Anforderungen	nein

Anhang E Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie

Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie. 2-seitiger Test zu $\alpha = 5\%$, mindestens Power 80 % und Hypothesengrenze $RR = 2$. Hervorgehoben sind Szenarien, die in Abschnitt 5.5.2 diskutiert werden.

Anteil Responder unter Intervention (%)	Relatives Risiko	Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie											
		1:1			1:2			1:4			1:5		
Anteil Responder unter der Vergleichstherapie: 25 %													
		Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle
57,5	2,3	2886	1443	1443	2670	890	1780	3075	615	2460	3366	561	2805
60,0	2,4	1638	819	819	1506	502	1004	1730	346	1384	1890	315	1575
62,5	2,5	1056	528	528	969	323	646	1105	221	884	1206	201	1005
65,0	2,6	738	369	369	672	224	448	765	153	612	834	139	695
67,5	2,7	544	272	272	495	165	330	560	112	448	612	102	510
70,0	2,8	418	209	209	378	126	252	430	86	344	468	78	390
72,5	2,9	330	165	165	297	99	198	335	67	268	366	61	305
75,0	3	268	134	134	240	80	160	270	54	216	294	49	245
77,5	3,1	222	111	111	198	66	132	220	44	176	240	40	200
80,0	3,2	186	93	93	165	55	110	185	37	148	198	33	165
82,5	3,3	158	79	79	138	46	92	155	31	124	168	28	140
85,0	3,4	134	67	67	117	39	78	130	26	104	144	24	120
87,5	3,5	116	58	58	102	34	68	110	22	88	120	20	100
90,0	3,6	102	51	51	87	29	58	95	19	76	102	17	85
92,5	3,7	88	44	44	75	25	50	85	17	68	90	15	75
95,0	3,8	78	39	39	66	22	44	70	14	56	78	13	65
97,5	3,9	68	34	34	57	19	38	65	13	52	66	11	55

Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie. 2-seitiger Test zu $\alpha = 5\%$, mindestens Power 80 % und Hypothesengrenze $RR = 2$. Hervorgehoben sind Szenarien, die in Abschnitt 5.5.2 diskutiert werden.

Anteil Responder unter Intervention (%)	Relatives Risiko	Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie											
		1:1			1:2			1:4			1:5		
Anteil Responder unter der Kontrolle: 35 %													
		Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle
80,5	2,3	1574	787	787	1362	454	908	1455	291	1164	1554	259	1295
84,0	2,4	876	438	438	750	250	500	790	158	632	846	141	705
87,5	2,5	554	277	277	468	156	312	485	97	388	516	86	430
91,0	2,6	378	189	189	312	104	208	320	64	256	342	57	285
94,5	2,7	270	135	135	219	73	146	220	44	176	234	39	195
98,0	2,8	200	100	100	156	52	104	155	31	124	162	27	135

Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
Vergleichstherapie**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
Vergleichstherapie**

Vorgang: 2020-AbD-002 Valoctocogen Roxaparvovec

Stand: Januar 2023

I. Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Valoctocogen Roxaparvovec [Hämophilie A ohne Inhibitoren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: - Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014 - Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015 - Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016 - Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017 - Rurioctocog alfa pegol vom 23. Oktober 2018 - Damoctocog alfa pegol vom 20. Juni 2019 - Emicizumab vom 20. September 2018 und vom 5. September 2019 - Turoctocog alfa pegol vom 6. Februar 2020 Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie))
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Valoctocogen Roxaparvec / Roctavian	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> ROCTAVIAN wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).
Faktor VIII Präparate (rekombinante)	
Lonoctocog alfa B02BD02 Afstyla®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Efmoroctocog alfa B02BD02 Elocta®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinate Antihämophilie Faktor® Kovaltry® Iblias®	ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert. Helixate® NexGen: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. KOGENATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Recombinate Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. Iblia®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblia kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Moroctocog alfa B02BD02 ReFacto®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.
Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Rurioctocog alfa pegol B02BD02 Adynovi®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel).
Damoctocog alfa pegol B02BD02 Jivi®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)
Turoctocog alfa pegol B02BD02 Esperoct®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)
Faktor VIII Präparate (aus humanem Plasma gewonnene)	
Faktor VIII B02BD02 Beriate®	Beriate®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Faktor VIII SDH Intersero® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate®	Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel. Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert. Haemoctin®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert. IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht. Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert.
Faktor VIII B02BD06 Fanhdi® Haemate® Voncento® Wilate®	Fanhdi®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. (Stand 02/2022) Haemate®: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. (Stand 04/2022) Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. (Stand 11/2021) Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). (Stand 02/2021)
Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren	
Kombinationspräparate aus Gerinnungs-	Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

faktoren II, VII, IX und X B02BD01 Beriplex® Cofact®	
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex®	Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.
mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®	• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.
Weitere Arzneimittel	
Emicizumab B02BX06 Hemlibra®	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit - Routineprophylaxe Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor-VIII-Hemmkörpern - Routineprophylaxe schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden
Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven®	Rekombinanter Faktor VIIa NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen <u>im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen</u> bei folgenden Patientengruppen: • bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist
[...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Hämophilie A

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	9
3.3 Leitlinien	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	33
Referenzen	35

Abkürzungsverzeichnis

AICC	Anti-Inhibitor Coagulant Complex
AJBR	annualized joint bleeding rates
APCC	Activated Prothrombin Complex Concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CB	consensus based
CFC	Clotting factor concentrates
CVAD	central venous access devices
CWH	child with haemophilia
DDAVP	Desmopressin
EHL	Extended half-life
FEIBA	Factor eight inhibitor bypassing activity
FFP	Fresh frozen plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICH	intracranial hemorrhage
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NF	Nanofiltered
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCC	prothrombin complex concentrates
PK	pharmacokinetic
PTP	previously treated patients
PUP	previously untreated patients
PWH	people with haemophilia
RR	Relatives Risiko
SHA	severe haemophilia A
SHB	severe haemophilia B
SHL	standard half-life
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hämophilie A* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 11.09.2020 durchgeführt, die folgenden am 22.06.2021 und 07.12.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 476 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Olasupo OO et al., 2021 [3].

Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B

Fragestellung

To determine the effectiveness of clotting factor concentrate prophylaxis in managing previously treated individuals with hemophilia A or B, for improving short- and long-term outcomes measured by one or more of the following.

Methodik

Population:

- individuals with congenital hemophilia A or B, receiving secondary prophylaxis

Intervention:

- intravenous clotting factor concentrates administered as prophylactic treatment in any formulation (e.g. fresh frozen plasma, cryoprecipitate, lyophilised plasma-derived clotting factor concentrate, or recombinant clotting factor concentrate), any concentration, any frequency and any dose

Komparator:

- no treatment, placebo, on-demand treatment, or with one or more different prophylaxis regimens

Endpunkte:

- Primary outcomes: 1. Number of joint bleeding episodes or joint bleeding frequency, during the trial, 2. Orthopedic joint score or clinical joint function, 3. QoL on validated scales (disease-specific where possible)
- Secondary outcomes: 1. Number of total bleeding episodes or total bleeding frequency during the trial period, 2. Pain scores, 3. Radiologic joint score or radiologic measurements or descriptions of joint damage, 4. Clotting factor concentrate plasma levels, 5. Time loss to school or employment, 6. Integration into society (i.e. absenteeism), 7. Scores on scales recording feeling of well-being and global functioning, 8. Economic data: cost-effectiveness, cost-benefit, cost-utilisation, cost-minimisation, 9. Any reported adverse effects or toxicity of clotting factor concentrates (e.g. inhibitors, reactions, transmission of infection)

Recherche/Suchzeitraum:

- Date of the most recent search of the Group's Coagulopathies Trials Register: 24 February 2021. We also searched the following databases and trial registries: 1. MEDLINE Ovid (1946 to June 2016 – search carried out by authors of a previous version of this review 2. Embase Ovid

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane ROB

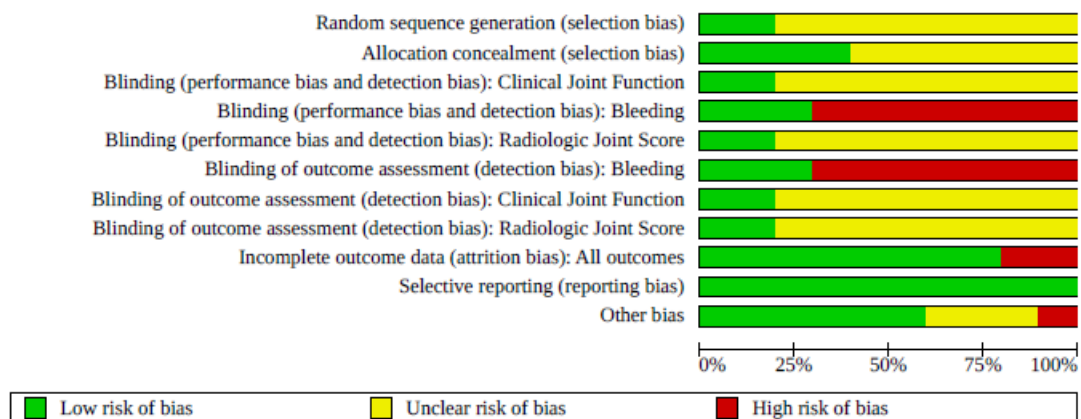
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven Randomised or quasi-randomised controlled trials

Qualität der Studien:

Figure 1. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Comparison of two prophylaxis regimens

Prophylaxis regimen compared with another prophylaxis regimen for previously treated individuals with haemophilia A or B

Patient or population: children or adults with hemophilia A or B

Settings: outpatient

Intervention: secondary prophylaxis

Comparison: secondary prophylaxis

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Prophylaxis regimen	Prophylaxis regimen				
Number of joint bleeding episodes per year (AJBR)	No difference was seen between prophylaxis regimens in any of the studies. Thrice-weekly higher dose prophylaxis regimen compared to a twice-weekly lower dose regimen, MD -1.70 (95% CI -5.06 to 1.66) (LEOPOLD II 2015).		N/A	219 participants (3 trials)	⊕⊕⊕⊕ low ^a	We were unable to combine results in a meta-analysis due to the different prophylaxis regimens used in each trial.
Follow-up: 12 months	PK-guided prophylaxis targeting trough levels of 8% to 12% compared to targeting trough levels of 1% to 3%, MD -1.50 (95% CI -3.54 to 0.54) (n = 115 participants) (PROPEL III 2020). Low frequency prophylaxis (100 IU / kg once a week) compared to standard frequency regimen (50 IU / kg twice a week, MD of 1.70 (95% CI -1.09 to 4.49) (Valentino 2014).					
Number of total bleeds per year (ABR)	There was no difference in total number of bleeds between prophylactic regimens in five trials (Aronstam 1977; LEOPOLD II 2015; PROPEL III 2020; Valentino 2012; Valentino 2014).		N/A	310 participants (7 trials)	⊕⊕⊕⊕ low ^{b,c}	Due to heterogeneity of intervention and design, none of the trials we were unable to combine data from any of the trials (LEOPOLD II 2015).
Follow-up: 12 months	A twice-a-week regimen (7.5 IU/kg) was favoured over a once-a-week regimen (15 IU/kg), MD 11.20 (5.81 to 16.59) (Morfini 1976) and a prophylaxis group with dosing producing at least 0.25 IU/mL of factor VIII showed a significant reduction in overall bleed-					

	ing frequency compared to a dosing regimen producing at least 0.01IU/mL once weekly, MD 3.44 (95% CI 2.42 to 4.46) (Aronstam 1976).				
Treatment-related adverse events	One trial reported no difference in total treatment-emergent adverse events, MD 1.00 (95% CI 0.54 to 1.84) at 32 weeks (Valentino 2014). A further trial reported no difference between treatment regimens in mean rates of adverse events (Valentino 2012).	N/A	223 participants (3 trials)	⊕⊕⊕⊕ very low a,d	Three trials did not report the rate of adverse events by treatment groups (Aronstam 1977; LEOPOLD II 2015; Morfini 1976). The LEOPOLD II trial reported three treatment related adverse events but gave no further detail (LEOPOLD II 2015). There was no reported inhibitor development reported in six of the trials in this comparison (Aronstam 1976; Aronstam 1977; LEOPOLD II 2015; Morfini 1976; Valentino 2012; Valentino 2014).
Follow-up: 32 weeks to 12 months	In the study targeting different trough levels, no serious adverse event was treatment-related in the arm targeting trough levels of 1% to -3%, and in the arm targeting trough levels of 8% to -12%, one serious adverse event was estimated to be treatment-related (PROPEL III 2020).				

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ABR: annualised bleed rate; AJBR: annualised joint bleed rate; CI: confidence interval; FIX: factor IX; RR: risk ratio; MD: mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

a. Downgraded twice due to risk of bias in the included trials, particularly across the domains of randomisation and allocation concealment. The trials were also considered at high risk of bias due to lack of blinding

b. Downgraded once due to imprecision as a result of small sample sizes. Although the total number of participants included in this outcome is 390, none of the studies could be combined and so we have based our assessment on the numbers in individual trials. The two trials that showed a difference between regimens included nine and 10 participants.

c. Downgraded twice due to an unclear or high risk of bias across many of the domains with particular concern around randomisation procedures, allocation concealment and blinding.

d. Downgraded once due to imprecision from small sample size and low event rates. Although the total number of participants is reasonable, none of the trials could be combined and so we have based our judgement on the numbers in the individual trials.

Summary of findings 2. Prophylaxis with standard therapeutic factor concentrate compared to pegylated liposome FVIII formulation

Prophylaxis with standard clotting factor concentrate compared with pegylated liposome FVIII formulation for previously treated individuals with haemophilia A

Patient or population: children or adults with hemophilia A

Settings: outpatient

Intervention: prophylaxis using investigational BAY 79-4980

Comparison: standard secondary prophylaxis

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Prophylaxis using investigational BAY 79-4980	Standard prophylaxis				
AJBR	The mean number of joint bleeding in the prophylaxis arm using investigational drug BAY 79-4980 was 12.2.	The mean number of joint bleeding in the standard prophylaxis regimen (5.0), was 7.20 lower (11.01 lower to 3.39 lower)	MD -7.20 (-11.01 to -3.39)	143 participants (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ low a,b	More participants withdrew consent in the investigational drug arm. The trial was prematurely discontinued by the sponsor based on the recommendation of an independent data and safety monitoring board.
Follow-up: 12 months						
ABR	The mean number of total bleeds in the prophylaxis arm using investigational drug BAY 79-4980 was 15.	The mean number of total bleeds in the standard prophylaxis regimen (5.8), was 9.20 lower (13.07 lower to 5.33 lower)	MD -7.20 (-13.07 to -5.33)	143 participants (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ low a,b	More participants withdrew consent in the investigational drug arm. The trial was prematurely discontinued by the sponsor based on the recommendation of an independent data and safety monitoring board.
Follow-up: 12 months						
Any reported adverse effects	No specific information was given about the presence/absence of adverse events in the BAY 79-4980 group.	One participant in the prophylaxis group reported three serious adverse events, which were deemed to be drug related.	Not estimable	143 participants (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ low a,b	
Follow-up: 12 months						

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ABR: annualised bleed rate; AJBR: annualised joint bleed rate; CI: confidence interval; MD: mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

a. Downgraded once due to high risk of bias due to attrition bias from incomplete outcome data.

b. Downgraded once due to premature study discontinuation.

Summary of findings 3. Prophylaxis regimen versus on-demand treatment

Prophylaxis regimen compared with on-demand treatment for previously treated individuals with haemophilia A or B

Patient or population: children and adults with haemophilia A or B

Settings: outpatient

Intervention: secondary prophylaxis

Comparison: on-demand treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	On-demand treatment	Prophylaxis regimen				
Number of joint bleeding episodes or joint bleeding frequency Follow-up: 12 months	The mean number of joint bleeding episodes in the on-demand treatment group was 34	The mean number of joint bleeding episodes in the prophylaxis regimen group was 30.34 lower (46.95 lower to 13.73 lower)	MD -30.34 (-46.95 to -13.73)	164 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ low ^{a,b}	The data from the A-LONG trial suggests the same; however, these data were reported with medians, hence could not be included in the analysis.
Number of total bleeds per year	The mean number of total bleeds in the	The mean number of total bleeds in the prophylaxis regimen group was	MD -40.24 (-64.04 to -16.44)	164 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ low ^{a,b}	The data from the A-LONG trial suggests the same effect; however, these data were reported
or bleeding frequency Follow-up: 12 months	on-demand treatment group was 44	40.24 lower (64.04 lower to 16.44 lower)				with medians, hence could not be included in the analysis (A-LONG 2014). When comparing the overall bleeding frequency in 9 participants in the Aronstam cross-over trial, there was a significant reduction in the overall bleeding frequency in the prophylaxis group
Any reported adverse events Follow-up: 12 months	415 per 1000 (27 per 65)	712 per 1000 (47 per 66) The number of participants with adverse events in the prophylaxis regimen group was 1.71 times higher (1.24 times higher to 2.37 times higher)	RR 1.71 (1.24 to 2.37)	131 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	The 2 trials were open-label trials with unclear risk of bias for randomised sequence generation (A-LONG 2014; SPINART 2013). The LEOPOLD II trial did not give the distribution of adverse events across groups, but there were 3 reported treatment-related adverse events while no participant developed an inhibitor during the course of treatment (LEOPOLD II 2015). In the 1976 Aronstam trial, one participant developed antigen-negative hepatitis and was removed from the remaining duration of the trial (Aronstam 1976).

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; MD: mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

a. Downgraded once due to high risk of bias due to performance and detection bias attributed to open-label studies.

b. Downgraded once due to high levels of heterogeneity across trials.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is evidence from randomised controlled trials that the use of prophylactic clotting factor concentrate may result in reduced frequency of total bleeds, and likely improves joint function and quality of life in people with severe or moderate haemophilia A and B.

3.2 Systematische Reviews

Reyes A et al., 2019 [5].

Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial.

Fragestellung

To compare the efficacy of emicizumab prophylaxis with that of factor VIII (FVIII) prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors using two approaches: network meta-analyses (NMA) and additional sub-group analyses from the HAVEN 3 trial

Methodik

Population:

- Patients with hemophilia A without inhibitors

Intervention:

- Emicizumab

Komparator:

- FVIII prophylaxis

Endpunkte:

- bleed rates

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2018 in Embase, MEDLINE, and Cochrane

Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias in each individual trial was assessed using critical appraisal checklists from the National Institute for Health and Care Excellence and National Institutes of Health

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Number of studies:

- Four studies were included in the base-case NMA. Three studies of FVIII (prophylactic and on-demand) were eligible for inclusion in the base-case NMA, in addition to the HAVEN 3 trial, which evaluated FVIII prophylaxis and emicizumab prophylaxis. The base-case studies were HAVEN 312, A-LONG33, LEOPOLD 234, and SPINART35 (Table 1). HAVEN 3 contributed two treatment arms: emicizumab QW and Q2W (i.e. arms A and B in the original study design), and a “no prophylaxis” arm (arm C), while the other studies

contributed FVIII prophylaxis and on-demand FVIII treatment arms. These studies corresponded to four nodes in the network

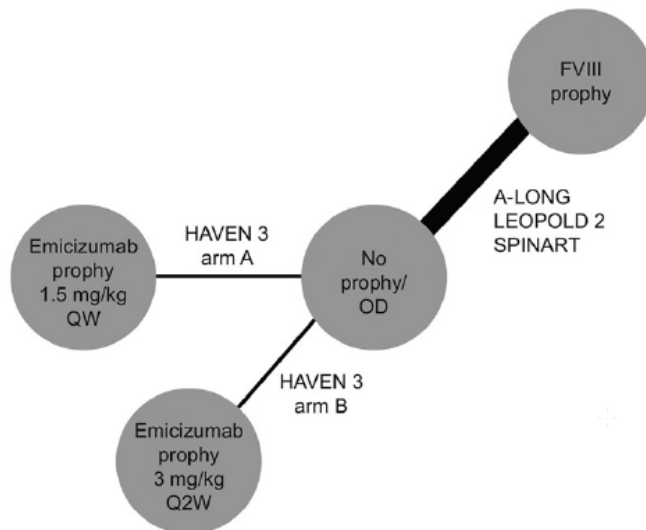


Figure 1. Network diagram for base-case analysis. Edge width is proportional to the number of trials for each comparison. Abbreviations: FVIII, factor VIII; OD, on-demand; prophyl, prophylaxis; Q2W, once every 2 weeks; QW, once weekly.

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of studies included in base-case or sensitivity network meta-analyses.

Study and locations	Study design	Treatment	Brand name	Sponsor	Start and end dates	Sample size	Age, years	Patients with severe hemophilia A without inhibitors	Study duration
HAVEN 3 ³² Costa Rica, France, Italy, Japan, Germany, South Africa, Spain, US	Randomized, multi-center, open-label, phase 3	P ₁ : arm A: Hemlibra s.c. 3 mg/kg QW for 4 weeks; 1.5 mg/kg QW P ₂ : arm B: Hemlibra s.c. 3 mg/kg QW for 4 weeks; 3 mg/kg Q2W E: arm C: no prophylaxis	Hemlibra®	F. Hoffmann-La Roche Ltd	September 2016 August 2020 (expected)	152 P ₁ : 36 P ₂ : 35 E: 18	Median: P ₁ : 36.5 P ₂ : 41.0 E: 40.0 Ranges: P ₁ : 19–77 P ₂ : 20–65 E: 16–57	100% severe (defined as intrinsic FVIII level of <1%)	25 weeks
A-LONG ⁴³ Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, France, Germany, Hong Kong, India, Israel, Italy, Japan, New Zealand, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, UK, US	Partially randomized	P ₁ : rFVIII-Fc (individualized) P ₂ : rFVIII-Fc (weekly) E: rFVIII-Fc	Elocta®/Eloctate®	Bioerativ Therapeutics Inc.	November 2010 August 2012	165 P ₁ : 118 P ₂ : 24 E: 23	Median: 30 Range: 12–65	100%	Median: 28 weeks
LEOPOLD 2 ³⁴ Argentina, China, Colombia, Czech Republic, India, Indonesia, Japan, Mexico, Romania, Russian Federation, Serbia, Slovakia, South Africa, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, US	Randomized controlled crossover	P ₁ : rFVIII (BAY81-8973) 2 times/week P ₂ : BAY81-8973 2 times/week E: BAY81-8973	Kovaltry®	Bayer	January 2011 December 2012	80 P ₁ : 28 P ₂ : 31 E: 21	Mean: 29.6 Median: 28.5 Range: 14–59	100%	12 months (crossover after 6 months)
SPINART ³⁵ Argentina, Bulgaria, Romania, US	Randomized controlled	P: rFVIII-FS E: rFVIII-FS	Kogenate®	Bayer	March 2008 September 2011	84 P: 42 E: 42	Median: 29 Range: 15–50	P: 93% ^b E: 100%	Primary endpoint: 1 year; total duration: 3 years
Valentino et al. ³⁶ Austria, Czechia, Greece, Hungary, Italy, Poland, Russian Federation, Slovenia, UK, US	Part 1: non-randomized Part 2: randomized, parallel assignment	Part 1: E: rFVIII Part 2: P ₁ : rFVIII standard P ₂ : rFVIII P-tailored	Advate®	Shire	January 2006 June 2010	Part 1: 69 Part 2: 66 P ₁ : 32 P ₂ : 34	Median: 26 Range: 7–59	86% ^c	Part 1: 6 months Part 2: 12 months

^aStudy duration is the entire controlled follow-up period.

^b7% had FVIII level of 1.1–1.3%.

^c14% moderately severe with FVIII levels < 2%.

Abbreviations: E, episodic; Fc, Fc fusion protein; FS, formulated with sucrose; FVIII, factor VIII; P, prophylactic; Q2W, once every 2 weeks; QW, once weekly; rFVIII, recombinant coagulation factor VIII; s.c., subcutaneous; UK, United Kingdom; US, United States.

Qualität der Studien:

- K.A.

Studienergebnisse:

- Results from the base-case suggest that prophylactic emicizumab (QW) is superior to on-demand treatment, a result that is in line with and reflective of the HAVEN 3 data.
- Prophylactic emicizumab (QW) was more effective than FVIII prophylaxis, as shown by the reduction in rate of bleeds (RR = 0.36 [95% CrI = 0.13–0.95]) (Figure 2). The same findings held for emicizumab (Q2W) (RR = 0.31 [95% CrI = 0.11–0.84]).
- The probability that prophylactic emicizumab (QW, arm A) is superior to FVIII prophylaxis is 97.8%. In addition, prophylactic emicizumab (arms A and B) have the highest SUCRA values, meaning their probability of being ranked first is the highest. We found no evidence of a difference between emicizumab QW and emicizumab Q2W. Heterogeneity for the comparison of FVIII prophylaxis vs on-demand FVIII was high (I² = 98% and I² = 97% for base-case and expanded networks, respectively)

Fazit der Autoren

Findings from the HAVEN 3 trial showed that treatment with emicizumab prophylaxis led to lower bleed rates than FVIII prophylaxis, in patients with hemophilia A without inhibitors. Findings from the HAVEN 3 trial showed that treatment with emicizumab prophylaxis led to lower bleed rates than FVIII prophylaxis, in patients with hemophilia A without inhibitors.

Each part of our study has limitations. The NMA makes indirect treatment comparisons using trials that include at least one treatment arm of interest. Such comparisons are lower in the hierarchy of evidence than direct comparisons⁴². Further, NMA makes the assumption of similarity between trials⁴²; inevitably, there are differences between trials (e.g. how bleeds were measured), which may influence the treatment effect. We assumed there was comparable efficacy between short-acting and long-acting FVIII prophylaxis and treated these as one homogenous group in the analysis. There are no strong reasons to suggest a difference in efficacy between these two treatment types, under labeled dosing; rather, long-acting FVIII treatment is intended to reduce the treatment burden compared with short-acting FVIII treatments, without compromising efficacy. For this reason, and because only one of the studies identified for our NMA included a long-acting FVIII treatment, we decided to treat long- and short-acting FVIII treatments as one group.

3.3 Leitlinien

Srivastava A et al., 2020 [6].

World Federation of Hemophilia (WFH)

WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition

Zielsetzung/Fragestellung

Guideline for the management of haemophilia.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and EMBASE, covering the period from January 1, 2000, to the date of the search between May and November 2019.

LoE / GoR

- No LoE and SoR caused by low level of evidence in this field. In the interest of transparency the WFH guideline recommendations were not graded but were clearly marked "CB" for consensus-based.
- Following the drafting of the recommendations by the assigned healthcare professionals, each set of recommendations went through the modified Delphi consensus process.

Empfehlungen

Chapter 5: Hemostatic Agents

Recommendation 5.1.1:

For patients with hemophilia, the WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived clotting factor concentrates.

REMARK: The choice between these classes of product must be made according to local criteria including availability, cost, and patient preferences. CB

Recommendation 5.2.1:

For people with hemophilia, the WFH recommends the use of products that have been accepted by the official regulatory agencies responsible for protecting and promoting public health with consideration given to the plasma quality (i.e., purity of the product) and the manufacturing process (i.e., viral inactivation/elimination).

- REMARK: A plasma-derived product created by a process that incorporates two viral reduction steps should not automatically be considered better than one that only has one specific viral inactivation step. If only one step is used, this step should preferably inactivate viruses with and without lipid envelopes. Most recently, licensed products use two orthogonal viral inactivation/elimination steps.
- REMARK: Current prothrombin complex concentrates should be considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. CB

5.3. Clotting factor concentrates (CFCs)

Recommendation 5.3.1:

- For people with hemophilia receiving FVIII concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends individualized pharmacokinetic monitoring.

REMARK : Peak factor level should be measured 15-30 minutes after the infusion to verify calculated dose. Plasma half-life can be determined via full PK (10-11 blood samplings taken over a period of 32-96 hours), or with limited sampling in combination with population PK estimates. CB

Recommendation 5.3.2:

- For patients with hemophilia receiving FVIII concentrates where steady-state hemostatic correction is necessary for a prolonged period of time (e.g., perioperative management or in the case of a severe bleeding episode in a patient with a low-responding inhibitor), the WFH recommends consideration for use of continuous infusion.

REMARK : Continuous infusion may lead to a reduction in the total quantity of clotting factor concentrates used and can be more cost-effective in patients with severe hemophilia. However, this cost-effectiveness comparison can depend on the doses used for continuous and intermittent bolus infusions.

REMARK : Continuous infusion requires the use of specifically designated pumps and knowledge of the stability of the particular clotting factor concentrate after reconstitution within the infusion device, and patients must be monitored frequently for pump failure. CB

Recommendation 5.3.10:

- For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the half-life of clotting factor concentrates. CB

5.4 Bypassing agents

Recommendation 5.4.1:

- For people with hemophilia A with an inhibitor requiring treatment for acute bleeding complications or surgery, the WFH recommends that a bypassing agent be used.

REMARK : Bypassing agents include recombinant activated factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. CB

Recommendation 5.4.3:

- The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. CB
- In addition to bypassing agents, non-factor replacement therapies (e.g., emicizumab) are becoming available that offer new treatment paradigms including for the treatment of inhibitors.

5.5 | Other plasma products

Recommendation 5.5.1:

- For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.

REMARK: The WFH supports the use of CFCs in preference to cryoprecipitate or FFP due to concerns about quality, safety, and efficacy. However, the WFH recognizes the reality that they are still widely used in countries around the world where they are the only available or affordable treatment options. CB

Recommendation 5.5.2:

For patients with hemophilia, fresh frozen plasma is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK : However, the WFH recognizes the as yet unavoidable reality of their continued use in some parts of the world where it is the only available or affordable treatment option.
CB

Recommendation 5.5.3:

- For patients with hemophilia, cryoprecipitate is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK: The use of cryoprecipitate can only be justified in situations where clotting factor concentrates are not available as there is no proven advantage for their use over CFCs. It is strongly encouraged that viral-inactivation procedures be used, if available.
CB

5.6 | Other pharmacological options

Recommendation 5.6.1:

- For patients with mild or moderate hemophilia A and carriers of hemophilia A, the WFH recommends considering desmopressin (DDAVP) as an option for treatment.

REMARK : The WFH recommends testing DDAVP prior to therapeutic use to evaluate the individual FVIII response. The decision to use DDAVP must be based on the patient 's baseline FVIII activity, the increment achieved, and the duration of treatment required.

REMARK : In general, the most common adverse events observed are tachycardia, flushing, tremor, abdominal discomfort, and headache, especially during rapid infusion, and are mostly mild and transient. However, hypotension and/or severe hyponatremia can also occur.

REMARK : For pregnant women during labour and delivery, the WFH recommends caution in the use of DDAVP, and it should be avoided in pre-eclampsia and eclampsia.

REMARK : With more than 3 consecutive days of dosing, the therapeutic response may decrease (tachyphylaxis) and the risk of complications rises; thus, clotting factor concentrates may be needed when higher factor levels are required for a prolonged period. CB

Recommendation 5.6.2:

- For adults, the WFH recommends DDAVP not be used for more than 3 consecutive days and only under close supervision. If DDAVP is administered twice in a single day, subsequent daily dosing should be limited to once per day.

REMARK : In general, the most common adverse events observed are tachycardia, flushing, tremor, abdominal discomfort, and headache, especially during rapid infusion. However, hypotension and/or hyponatremia can also occur.

REMARK : With more than 3 consecutive days of dosing, the therapeutic response may decrease (tachyphylaxis) and the risk of complications rises; thus, clotting factor concentrates may be needed when higher factor levels are required for a prolonged period. CB

Recommendation 5.6.3:

- For children, the WFH recommends using no more than 1 dose of DDAVP per day for no more than 3 consecutive days.

REMARK : In general, the most common adverse events observed are tachycardia, flushing, tremor, abdominal discomfort, and headache, especially during rapid infusion. However, hypotension and/or hyponatremia can also occur.

REMARK : With more than 3 consecutive days of dosing, the therapeutic response may decrease (tachyphylaxis) and the risk of complications rises; thus, clotting factor concentrates may be needed when higher factor levels are required for a prolonged period. CB

Recommendation 5.6.4:

- For children under 2 years of age, the WFH alerts that DDAVP is contraindicated due to increased risk of seizures as consequences of water retention and hyponatremia. CB

Recommendation 5.6.5:

- For patients at risk of cardiovascular disease or thrombosis, the WFH recommends that DDAVP should be used with caution due to the risk of thromboembolism and myocardial infarction. CB

Recommendation 5.6.6:

- For patients with hemophilia, the WFH recommends that antifibrinolytics are a valuable alternative to use alone or as adjuvant treatment, particularly in controlling mucocutaneous bleeding (e.g., epistaxis, oral and gastrointestinal bleeding, and menorrhagia) and for dental surgery and eruption or shedding of teeth.

REMARK: Antifibrinolytics can be used with standard doses of clotting factor concentrates, including bypassing agents. However, they should not be used with prothrombin complex concentrates due to the increased risk of thromboembolism. CB

Recommendation 5.6.7:

- For patients with hematuria, the WFH recommends against the use of antifibrinolytics, as it is contraindicated in these patients due to increased risk of obstructive uropathy. CB

Recommendation 5.6.8:

- For patients with renal impairment, the WFH recommends reduced dosing of antifibrinolytics and close monitoring. CB

5.7 Non- factor replacement therapies

Recommendation 5.7.1:

- For patients with hemophilia A with an inhibitor, the WFH recommends that emicizumab should be used for regular prophylaxis.

REMARK : For patients with hemophilia A with no inhibitor, the WFH recommends that emicizumab can be used for regular prophylaxis. CB

Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia

Recommendation 6.1.1:

- For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (note that this may include patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient

bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.

- REMARK: Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.
- REMARK: In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. CB

Standard half- life factor replacement therapy

- Prophylaxis has conventionally been defined as the regular intravenous (IV) infusion of the missing clotting factor VIII (FVIII) in people with hemophilia A and factor IX (FIX) in people with hemophilia B, given in order to increase the FVIII/FIX level with the intent to prevent bleeding. 1 The focus of this conventional definition of prophylaxis has been on preventing joint bleeds and maintaining musculoskeletal health.
- The objective of prophylaxis has been to convert a person with severe hemophilia (baseline FVIII/FIX level <1 IU/dL [1%]) to a bleeding phenotype typical of moderate or mild hemophilia by maintaining factor levels above 1 IU/dL (1%) at all times. 4
- This was based on the observation that people with moderate hemophilia seldom experienced spontaneous bleeding and had much better preservation of joint function.
- However, there has been increasing recognition and evidence that factor trough levels of 1-3 IU/dL (1%-3%) are insufficient to totally prevent bleeds in all people with hemophilia and allow occasional clinical and subclinical bleeds, resulting in gradual progression of joint disease over a lifespan. 5
- In general, the higher the factor levels at all times, the less the bleeding. For every 1% increase in baseline factor levels (in people with hemophilia not on prophylaxis), there is a decrease in bleeding frequency, and when baseline FVIII:C levels are above 15 IU/dL (15%), spontaneous bleeding is uncommon. 6-8 The same is thought to apply with FIX:C levels, although this has been less well studied. Similarly, it has been shown that the more time spent with FVIII levels below 1 IU/dL (1%), the higher the rate of breakthrough bleeds during prophylaxis.

Extended half- life factor replacement therapy

- The use of extended half-life (EHL) CFCs fits within the definition of conventional factor prophylaxis but allows for more ambitious prophylaxis than simply converting an individual from a severe to a moderate phenotype.
- This is particularly the case with some EHL FIX products which allow individuals to have FIX levels in a non-hemophilic range (>40 IU/dL [40%]) for a substantial proportion of time and levels in the mild hemophilia range (5-40 IU/dL [5%-40%]) just prior to the next infusion.
- While prophylaxis with CFCs has been the mainstay of hemophilia treatment for many decades, the treatment landscape is changing with the development of new types of therapies.

Initiation of prophylaxis: timing and approach

- Age at initiation of prophylaxis has been a strong predictor of long-term clinical outcomes.
- People with hemophilia initiated on early prophylaxis (i.e., primary or secondary prophylaxis) have shown the best long-term outcomes. 12 (See Table 6-1 for prophylaxis definitions.) Furthermore, early initiation of prophylaxis also reduces the risk and incidence of intracranial hemorrhage (ICH), which is highest in very young children. 13
- Long-term cohort studies have shown that a small number of joint bleeds occurring early in life prior to the start of prophylaxis may (in some patients) ultimately result in hemophilic arthropathy. 14-16

- Regular prophylaxis begun at a young age and given in appropriate doses should therefore be considered the standard of care to treat hemophilia until an alternate long-term therapy such as gene therapy is available.
- There have been various approaches regarding how to initiate conventional prophylaxis with IV factor replacement therapy. The two main ways (high-dose prophylaxis and low-dose escalating prophylaxis) are mainly differentiated in the frequency of CFC administration and less so in the doses used. 17
- Escalating frequency prophylaxis, which starts with less intense prophylaxis (e.g., once-weekly infusions), followed by an increase in frequency, has enabled young children and their families to gradually adapt to the burdens of prophylaxis (e.g., peripheral venous infusion). 18,19 Young children commenced on low-dose escalating prophylaxis need to be followed closely, and strong consideration should be given to escalating prophylaxis quickly (either all patients or according to bleeding symptoms) in order to prevent bleeding and resulting morbidity.
- Starting with less intense prophylaxis and then gradually escalating may improve family acceptance of starting prophylaxis early and may improve adherence to prophylaxis. This approach also appears to result in less need for placement of central venous access devices (CVADs). However, patients on less intense prophylaxis are at a higher risk of bleeding until escalation of prophylaxis occurs. 20,21
- For people with hemophilia A, starting with small doses of FVIII CFC therapy may have the additional (unproven) benefit of decreasing inhibitor development, as large and frequent doses of FVIII early on have been associated with an increase in the rate of inhibitor development. 22
- People with severe/moderate hemophilia who have had a life-threatening bleed in early childhood should, however, not be placed on escalating dose prophylaxis but instead be started immediately on high-dose prophylaxis.
- How to start and when to start prophylaxis with either standard half-life (SHL) or extended half-life (EHL) CFCs is not significantly different. In both cases, prophylaxis should be commenced early by starting with a high-dose/high-frequency approach or a low-frequency approach, followed by escalation of frequency.
- With EHL CFCs, less frequent infusions (e.g., once weekly) may be sufficient for many individuals, particularly those with severe hemophilia B receiving EHL FIX CFCs. As EHL CFCs must still be given intravenously, they remain difficult to administer in very young children with poor peripheral venous access. 17

Recommendation 6.1.2:

- For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. CB

Recommendation 6.1.3:

- For adolescents and adults with hemophilia who show evidence of joint damage and have not as yet been on prophylaxis, the WFH recommends commencing tertiary prophylaxis in order to reduce the number of hemarthroses, spontaneous and breakthrough bleeding, and slow down the progression of hemophilic arthropathy. CB

Intensity of prophylaxis

- Although intensity of prophylaxis has generally been referred to as high, intermediate, and low dose, it should be appreciated that intensity is a function of both dose and frequency and that high dose usually refers to a combination of both high doses and high frequencies, while low dose usually refers to a combination of lower doses and lower frequencies, although not always.

6.2 | Benefits of prophylaxis

Prophylaxis using clotting factor concentrates

- All forms of prophylaxis (high/intermediate/low dose with CFCs or prophylaxis with non-factor replacement agents, e.g., emicizumab) provide superior benefits over episodic therapy. Conventional high-dose and intermediate-dose prophylaxis, initiated early in life, have been associated with over 90% reduction in joint bleeding rates, annualized joint bleeding rates (AJBRs) below 3 per year, and a significant reduction in joint deterioration and degenerative joint disease.
- Prophylaxis also provides protection from other types of hemorrhages in hemophilia, including preventing or substantially reducing the risk of intracranial hemorrhage.
- Longer-term benefits include reduction of chronic musculoskeletal pain, functional limitations and disability, need for orthopedic surgery, hospitalization, emergency room visits, and reduced length of hospital stays; all of this leads to greater participation (i.e., regular attendance) in educational, recreational, and professional activities, with improved quality of life.
- Because of these benefits, the World Health Organization (WHO), the World Federation of Hemophilia (WFH), and many national and international hemophilia organizations have endorsed early prophylaxis as the standard of care for children with a severe phenotype hemophilia 27 and recommend that prophylaxis be continued lifelong. Additionally, adults with severe phenotype hemophilia (if not already on prophylaxis) should initiate prophylaxis as well.

Recommendation 6.2.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote quality of life. When prophylaxis is not feasible, episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.

REMARK: In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future. CB

6.3 | Standard half- life factor prophylaxis

- All SHL CFCs (i.e., plasma-derived and recombinant) have essentially similar pharmacokinetic properties. The short half-life of SHL CFCs results in the need for frequent venipunctures for prophylaxis (3-4 times per week for FVIII and 2-3 times per week for FIX); this often leads to the need for CVADs in young children and to reduced adherence in older children/adults. 28
- With SHL CFCs, it is difficult to achieve factor trough levels much higher than 1 IU/dL (1%); to do so would require very frequent infusions (possibly daily) that many patients are likely unwilling or unable to do.

Recommendation 6.3.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval (dependent on the pharmacokinetic [PK] properties of the clotting factor concentrate) that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.

REMARK: In the past, a trough factor level of 1 IU/dL (1%) was deemed an adequate goal. Now recognizing that with a 1% trough level, patients remain at risk of bleeding,

most clinicians would prefer to target higher trough levels (>3%-5%, or higher). Recent studies show that such trough levels achieve less bleeding. However, the trade-off is that higher trough levels may require higher doses or more frequent infusions of clotting factor concentrates. This should therefore be personalized based on the individual's activities, lifestyle, and PK handling of factor. CB

Recommendation 6.3.2:

- For patients who are adherent to their prescribed prophylaxis regimen but still experience breakthrough bleeds, the WFH recommends escalation of prophylaxis with measurement of trough levels and, if required, orthopedic interventions as appropriate.
REMARK: Any patient who fails to respond to adequate factor replacement therapy after past responsiveness should be tested for inhibitor development prior to escalation of therapy. CB

6.4 | Extended half- life factor prophylaxis

- The limitations of prophylaxis with SHL CFCs led to the recent development, introduction, and increasing use of EHL CFCs.

Half- life/clearance

- Current EHL FVIII CFCs show modest improvement (1.4- to 1.6-fold) in half-life/clearance in comparison to SHL FVIII CFCs, with no significant differences in PK properties between these EHL FVIII CFCs. (Note that there is one EHL FVIII still in clinical trials [BIVV001] that shows a 3- to 4-fold half-life extension.) By contrast, EHL FIX CFCs show greatly improved half-lives (3- to 5-fold longer) in comparison to SHL FIX, but unlike with EHL FVIII CFCs, there are significant differences in the PK properties between EHL FIX CFCs. 9,30-32

Dose

- It is not as yet determined what constitutes high-, intermediate-, and low-dose prophylaxis with EHL CFCs and whether these definitions should be revised, given that much higher factor trough levels can be obtained with EHL CFCs, particularly with EHL FIXs. For the most part, EHL FVIII CFCs have similar recoveries as SHL FVIII CFCs, and hence doses used for prophylaxis will be similar. Certain EHL FIX products show higher recoveries on the basis of less extravascular distribution than SHL FIX; for these products, lower doses might be used for prophylaxis. 9,31 It has been hypothesized that differences in extravascular distribution of FIX between various EHL and SHL FIX CFCs may be important in the protective effect that these CFCs deliver. 33,34 Further research into this is necessary.

Frequency of dosing

- Overall, EHL CFCs allow people with hemophilia to reduce the number of infusions needed to still achieve levels of protection similar to SHL CFCs, or allow them to increase their factor trough levels and achieve higher levels of bleed protection with a similar number of infusions, or a combination of both. Modest reductions in infusion frequency or modest increases in factor trough levels (likely not both) may be accomplished with EHL FVIII concentrates.
- Some (but not all) EHL FIX concentrates permit patients to infuse much less frequently (e.g., once every 7-14 days) and still maintain FIX trough levels of $\geq 10\%$ -20% 9,31,32,35 or infuse weekly or more frequently and achieve FIX trough levels of 20%, 30%, or potentially higher levels. The only caveat to this is that differences in extravascular distribution of FIX may be important in the protective effect of FIX.

Time of day dosing for EHL CFCs

- The longer the half-life of a product, the less critical the timing of infusions. This is particularly the case with some EHL FIX concentrates.

Recommendation 6.4.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B using EHL FVIII or FIX concentrates, the WFH recommends prophylaxis with EHL clotting factor concentrates at sufficient doses and dosing intervals to prevent hemarthroses and spontaneous and breakthrough bleeding and preserve joint function. CB

6.5 Prophylaxis with non- factor replacement therapy

- Note: Emicizumab is the only licensed non-factor replacement product available at the time of publication.
- The development of new non-factor hemostatic therapies in hemophilia is causing a reconsideration of the concepts and definitions of prophylaxis. These new non-factor therapies include emicizumab, a FVIII mimetic already in clinical use for hemophilia A, 10 and others still in development including agents that inhibit natural endogenous anticoagulants (antithrombin, tissue factor pathway inhibitor [TFPI], and activated protein C).
- Emicizumab and those non-factor agents in development differ from conventional types of prophylaxis as they do not replace the missing coagulation factor, are administered subcutaneously, and in some cases can be administered as infrequently as once every 2 or 4 weeks. 11 Additionally, these agents are not associated with the peak and trough curves of protection that we now see with factor prophylaxis regimens.
- There have already been extensive clinical trials of emicizumab in patients with hemophilia A with and without inhibitors that attest to the safety and bleed protection with this agent. 2,32,40 (For emicizumab use in patients with inhibitors, see Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor.)
- Emicizumab is already making it easier to start patients on prophylaxis at an earlier age and without the need for CVADs. This may cause a re-evaluation of what constitutes primary prophylaxis (see Table 6-1), as perhaps prophylaxis can be commenced much earlier than usual. This could reduce the risk of bleeding that now occurs in very young children (ages 6-12 months) prior to the usual commencement of prophylaxis. 12,30,41 Further research on the safety of emicizumab in this very young population is required. 24
- Non-factor products should allow for less burdensome prophylaxis, which might improve adherence and might lead to increased uptake of prophylaxis among patients not currently on prophylaxis (including those with moderate hemophilia), permitting them increased participation in social and sports activities. The above is already demonstrated by the increasing uptake and usage of emicizumab.
- All of these developments are transforming the concepts of prophylactic intensity. No longer can one refer to high-dose prophylaxis as prophylaxis that results in factor trough levels of 1%-3%. 3

Recommendation 6.5.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A without inhibitors, prophylaxis with emicizumab will prevent hemarthrosis, spontaneous, and breakthrough bleeding.
REMARK : The WFH however notes that there are very little longterm data on patient outcomes with such an approach and recommends that such data be obtained. CB

6.6 Fixed/non- tailored factor prophylaxis regimens

Recommendation 6.6.1:

- For patients with moderate/severe hemophilia A or B, especially those who have experienced a life-threatening bleed (e.g., intracranial hemorrhage [ICH]), the WFH recommends prophylaxis with FVIII or FIX concentrates or with a non-factor therapy (e.g., emicizumab for hemophilia A) in order to prevent a recurrent life-threatening bleed. This is particularly important during the first 3-6 months following an ICH as the risk of recurrence is highest during this period.

REMARK : As inhibitor development is associated with intense exposure as would occur in the setting of an ICH, such patients require good clinical monitoring of treatment response and frequent laboratory testing for inhibitors. CB

Recommendation 6.6.2:

- For patients with hemophilia and venous access difficulties that impede regular clotting factor concentrate infusions, the WFH recommends insertion of a central venous access device (CVAD) to facilitate prophylactic clotting factor concentrate infusions. Another currently available option is the use of emicizumab while in the future there may be other subcutaneous non-factor therapies that become available. CB

7: Treatment of Specific Hemorrhages

7.2 Joint hemorrhage

Recommendation 7.2.1:

- Hemophilia patients with severe hemarthrosis should be treated immediately with intravenous clotting factor concentrate replacement infusion(s) until there is bleed resolution. CB

Recommendation 7.2.2:

- Hemophilia patients with moderate or mild joint bleeding should be given 1 intravenous infusion of clotting factor concentrate, repeated if clinically indicated, depending on the resolution of the bleed. CB

7.3 Central nervous system and intracranial hemorrhage

Recommendation 7.3.1:

- In hemophilia patients presenting with suspected central nervous system bleeds or bleed-related symptoms, clotting factor replacement therapy should be administered immediately before investigations are performed. CB

Recommendation 7.3.2:

- In patients with hemophilia presenting with suspected central nervous system bleeding that could be life-threatening, clotting factor replacement therapy should be administered immediately before investigations are performed and continued until the bleed resolves.

REMARK : In patients with hemophilia who have been treated for central nervous system bleeding, secondary prophylaxis is recommended to prevent bleed recurrence. CB

7.4 Throat and neck haemorrhage

Recommendation 7.4.1:

- In hemophilia patients with throat and neck bleeding, clotting factor replacement therapy should be administered immediately and critical care evaluation sought. CB

Recommendation 7.4.2:

- In hemophilia patients with throat and neck bleeding, including injury of the tongue, clotting factor replacement therapy should continue until the bleeding symptoms have resolved. CB

Recommendation 7.4.3:

- In hemophilia patients with throat and neck bleeding and local infection, antifibrinolytics should be started to treat the bleed and antibiotics to treat the infection. CB

7.5 Gastrointestinal/abdominal hemorrhage

Recommendation 7.5.1:

- In hemophilia patients with gastrointestinal bleeding, factor levels should be raised immediately and the underlying etiology of the bleed identified and treated. CB

Recommendation 7.5.2:

- Hemophilia patients with gastrointestinal bleeding should be prescribed antifibrinolytics. CB

7.6 Renal hemorrhage

Recommendation 7.6.1:

- For hemophilia patients with urinary tract hemorrhage, the site of bleeding should be identified and clotting factor replacement therapy should be administered immediately. CB

7.7 Ophthalmic hemorrhage

Recommendation 7.7.1:

- In hemophilia patients with ophthalmic bleeding, clotting factor levels should be raised immediately and the patient evaluated by an ophthalmologist. CB

7.8 Oral hemorrhage

Recommendation 7.8.1:

- In hemophilia patients with oral bleeding, the site of bleeding should be identified and direct pressure and/or sutures applied, if possible. CB

Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor

8.3 Hemophilia A and FVIII inhibitors

Recommendation 8.3.1:

- For patients with hemophilia A and FVIII inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends that treatment be based on whether the inhibitor is low-responding or high-responding. CB

Recommendation 8.3.2:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who have acute bleeds, the WFH recommends FVIII concentrate for those with low-responding inhibitors, and a bypassing agent (recombinant factor VIIa [rFVIIa] or activated prothrombin complex concentrate [aPCC]) for those with high-responding inhibitors.

REMARK : In those receiving non-factor therapy for prophylaxis (e.g., emicizumab), the WFH prefers rFVIIa over aPCC because of the risk of thrombotic microangiopathy when aPCC is used with emicizumab.

REMARK : In patients receiving emicizumab who receive FVIII concentrate, the WFH recommends bovine reagent chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels.

REMARK : Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-ST segment elevation myocardial infarction (non-STEMI) and pulmonary embolism. CB

Recommendation 8.3.3:

- For patients with hemophilia A and low-responding inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends a FVIII-containing product or, if the hemostatic response is poor, the WFH recommends rFVIIa or aPCC. For those receiving rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.

REMARK : Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism.

REMARK : The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. CB

Recommendation 8.3.4:

- For patients with hemophilia A and high-responding FVIII inhibitors receiving emicizumab who develop an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.

REMARK : Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of arterial thromboembolism, e.g., acute non-STEMI and pulmonary embolism.

REMARK : The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. CB

Recommendation 8.3.5:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who receive emicizumab, the WFH recommends bovine chromogenic assays (bovine FX in kit reagent) to monitor inhibitor levels. CB

Recommendation 8.3.6:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis, adverse reactions, and thrombotic microangiopathy.

REMARK : Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. CB

Recommendation 8.3.7:

- As emicizumab is used to prevent, but not treat, acute bleeds in patients with hemophilia A and inhibitors, the WFH recommends clotting factor replacement therapy for acute bleeds. CB

Recommendation 8.3.8:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH recommends clotting factor replacement therapy including FVIII for

those with low-responding inhibitors; the WFH prefers rFVIIa over aPCC for those with high-responding FVIII inhibitors due to the risk of thrombotic microangiopathy.

REMARK : Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. CB

Recommendation 8.3.9:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC, because of the risk of thrombotic microangiopathy.

REMARK : The WFH suggests following black box warnings for emicizumab and maintaining vigilance as new evidence develops.

REMARK : Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. Thrombotic risks may last for up to 6 months during which plasma levels of emicizumab may persist. CB

Recommendation 8.3.10:

- For patients with hemophilia A and low-responding FVIII inhibitors who undergo surgery or an invasive procedure, the WFH suggests higher, more frequent FVIII product dosing than usual due to the short half-life of FVIII.

REMARK : The WFH also recognizes adjusted-dose FVIII continuous infusion as an option. CB

Recommendation 8.3.11:

- For patients with hemophilia A and high-responding FVIII inhibitors who undergo surgery or an invasive procedure, the WFH recommends bypass agent therapy (rFVIIa or aPCC) at the discretion of the clinician. If single-agent bypass fails, sequential bypass agent treatment, i.e., rFVIIa alternating with aPCC, is another therapeutic approach. The WFH also recommends close clinical monitoring for thrombosis. CB

Recommendation 8.3.12:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who undergo major surgery or an invasive procedure, the WFH recommends a FVIII-containing product for those with low-responding inhibitors. The WFH prefers rFVIIa over aPCC for those with high-responding inhibitors due to the risk of thrombotic microangiopathy. The WFH makes no recommendations on specific dose, frequency, or duration as there are insufficient data.

REMARK : Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. CB

Recommendation 8.3.13:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who undergo minor surgery or an invasive procedure, the WFH recommends either low-dose or no clotting factor replacement therapy.

- **REMARK :** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. CB

Recommendation 8.3.14:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who undergo major surgery or an invasive procedure, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis, consumptive coagulopathy, or thrombotic microangiopathy. CB

Recommendation 8.3.15:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who use bypass agent therapy, the WFH recommends clinical monitoring and consideration for laboratory monitoring with thrombin generation and other coagulation tests, but more data are needed to recommend the latter. CB
- For patients with hemophilia A who develop persistent low-responding inhibitors, the WFH suggests that immune tolerance induction (ITI) be considered. CB

Recommendation 8.3.17:

- For patients with hemophilia A and persistent inhibitors who fail immune tolerance induction (ITI) or never underwent ITI, the WFH recommends emicizumab prophylaxis over bypass agent prophylaxis (rFVIIa or aPCC), as emicizumab is more effective in bleed prevention and simpler to administer, as it is given weekly and subcutaneously. CB

Recommendation 8.3.18:

- For patients with hemophilia A who switch to another type or brand of factor product, the WFH has no preference for the choice of specific type of therapy, as current evidence indicates product switching does not increase risk of inhibitor development.

REMARK : The WFH encourages product choice based on potential advantages, such as simpler administration, safety, efficacy, and personal preferences.

REMARK : The WFH supports prospective data collection on inhibitor formation by product, particularly before and after switching products. CB

Recommendation 8.3.19:

- For patients with severe hemophilia A and inhibitors, the WFH recommends emicizumab over bypass agent prophylaxis to reduce bleeding episodes, as emicizumab appears to be superior to bypass prophylaxis. CB

Rayment R et al., 2020 [4].

British Society for Haematology (BSH)

Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B.

Zielsetzung/Fragestellung

Guidelines for prophylactic treatment of children and adults with severe haemophilia A (SHA) were produced by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) in 2010, summarising the high-level, evidence-based studies of prophylaxis in boys and advising on the role of prophylaxis in adults with SHA.¹ This guideline builds on the former, accepting the clear evidence of benefit of prophylaxis in children with SHA. It

addresses the optimum use of prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B and gives evidence-based recommendations where appropriate.

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht vollständig den methodischen Anforderungen. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz wurde sie ergänzend aufgenommen.

Grundlage der Leitlinie

- Keine Angaben über das Gremium über die Angabe der Autorenschaft hinaus.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst, die Informationen sind auf Nachfrage verfügbar. Es liegt keine Angaben vor, wie mit Interessenkonflikten umgegangen wurden.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz.
- Form der Konsensusprozesse nicht dargelegt.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were searched on 10.9.18 from 2009 onwards: MEDLINE (OvidSP, 1946 to present), Embase (OvidSP, 1974 to present), The Cochrane Library (CDR Reviews & Protocols, CENTRAL, 2018, Issue 9 & 8 respectively), PubMed (epublications ahead of print only), Transfusion Evidence Library

LoE und GoR

- Entsprechend GRADE

Empfehlungen

Primary prophylaxis

The bleeding phenotype and clinical outcomes can mostly be predicted from the level of factor VIII (FVIII) or factor IX (FIX). Without prophylaxis, nearly all men with SHA (<1 iu/ dl) and most of those with moderate haemophilia A (MHA) who have levels between 1 and 3 iu/dl will have at least one target joint and some degree of disability due to joint bleeds.^{8,9} For those with MHA, a measured FVIII of 1–2 iu/ dl has been associated with the highest risk of bleeding: median (interquartile range [IQR]) 2.9 (1.4–7.2) joint bleeds per year, despite prophylaxis in 40% compared to 1.4 (0.5–3.4) for those with a level of 3–5 iu/dl.¹⁰ In the UK, adults with MHA (with a level <3 iu/dl) have very similar Haemophilia Joint Health Score (HJHS) to those with SH of the same age.¹¹ However, children with MHA have a worse HJHS than those with SHA, irrespective of whether they are taking prophylaxis, suggesting a discrepancy in the approach to the care of these two groups.¹¹ As detailed previously, there is clear evidence for the use of primary, secondary and tertiary prophylaxis in SHA but little for MHA, although one randomised controlled trial (RCT) did include boys with both SHA and a level of 0–2 iu/dl.³ However, current evidence suggests that those with a level <4 iu/dl develop significant joint damage and should be considered for primary prophylaxis. Clinically, SHA and severe haemophilia B (SHB) are considered indistinguishable although some studies suggest that SHB might be associated with less severe outcomes.¹² Nonetheless, there are insufficient data to be able to treat this cohort differently to those with SHA and a similar approach to initiation and monitoring of prophylaxis is recommended.

- All children with SHA or SHB should receive primary prophylaxis. Grade 1A
- Primary prophylaxis should be considered for all children with baseline factor levels of 1–3 iu/dl. Grade 2C Prophylaxis should be offered to any PWH who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

Choice of product

- The choice of factor replacement product must involve shared decision-making with the person with haemophilia and/or their parent/legal guardian. Grade 1C
- Switching between factor replacement products may be performed in patients with more than 150 exposure days and no prior inhibitor. Grade 1C
- Recombinant FVIII and FIX EHL products should be used according to published UKHCDO guidance and used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. Grade 1C

Emicizumab

- Emicizumab may be offered to a PWSHA aged >2 years without an inhibitor as an alternative to prophylaxis with FVIII
- Due to the limited data available for children aged <2 years, both for SHA with and without inhibitors, caution is advised when considering emicizumab in this age-group
- Counselling should be provided before changing treatment and consideration given to individual lifestyle, particularly with regard to high impact activity.
- In PWSHA and a past history of an inhibitor consideration should be given to continuing intermittent exposure to FVIII to maintain tolerance.
- National Guidance should be followed in the prescribing and monitoring of PWSHA using emicizumab prophylaxis and all adverse events should be reported to a national registry.

How to start prophylaxis in children

There are different approaches to commencing prophylaxis in young children. It may be started at the standard full dose, that is, 20–40 u/kg on alternate days and tailored to prevent bleeding. Alternatively, it may be introduced at a reduced frequency, building up to the full dose as soon as possible or based on bleeding phenotype. The latter approach may avoid the need for a CVAD, but there is likely to be suboptimal protection against bleeding, which could have consequences in terms of long-term joint health.⁴⁵ Indeed, allowing joint bleeds to occur whilst using an incremental approach to primary prophylaxis, permitting up to two bleeds per joint in a 3-month period before intensification, has been shown to result in osteochondral changes on MRI at a median age of 88 years, demonstrating inadequate protection against joint damage.⁶ The multidisciplinary team (MDT) should support the introduction of prophylaxis in a CWH. Play therapy can be used to prepare, teach and distract the child, reducing difficulties around venous access.⁴⁶ Psychologists should support the families to address emotional and behavioural issues and anxieties, which might affect both delivery of prophylaxis and the family's quality of life.⁴⁷ Whether prophylaxis is administered through peripheral or central veins is dependent on the ease of venous access, the child and family. However, before inserting a CVAD, the risk of infection and thrombosis should be weighed against the relative ease of venous access.⁴⁸ Younger age and use of external CVAD are associated with higher rates of infections.⁴⁹

Recommendations

- Prophylaxis that is commenced at a reduced frequency should be escalated to full prophylaxis as soon as possible and immediately in the presence of any breakthrough haemarthrosis. Grade 1C
- When introducing a child to prophylaxis the psychosocial needs and social circumstances of the child and his family/carers should be addressed and supported by the haemophilia MDT. Grade 2C
- The route of administration should be agreed with the parent/guardian, according to ease of venous access, the child's compliance, technical abilities and social circumstances. Grade 2C

Choosing the most appropriate regimen for prophylaxis – pharmacokinetics

- The prophylaxis regimen should not be based on target peak and trough levels but should be tailored to prevent bleeding for an individual within his usual daily activity schedule. A trough of >1 iu/dl or even >3 iu/dl may be required in many cases to achieve this. Grade 2C
- The prophylaxis regimen should be individualised, determined jointly with the patient and based on PK data, patient activity and patient preferences. Grade 2C
- For small children, doses should be rounded up to the nearest vial size that prevents bleeding. Grade 2C
- A PK analysis using sparse sampling and a validated Pop PK software should be offered to patients when choosing a prophylaxis regimen. Grade 1C
- PK analysis should be repeated, if indicated by the software program used, when changing products, or, in children, with a significant change in weight. Grade 1C

How long should prophylactic factor replacement continue?

Prophylaxis throughout childhood should result in the individual having normal musculoskeletal function and the goal of haemophilia care in adults should be to maintain that function by preventing bleeding. In a single-centre cohort study, where the joint outcomes of adults who discontinued prophylaxis were compared with those who continued, those who discontinued prophylaxis had a worse objective joint assessment score after 10 years.⁷² There is no benefit to a PWH to stopping prophylaxis in adulthood and standard of care should be to continue life-long, unless the PWH chooses to stop. The most cost-effective regimen required to prevent significant bleeds is unclear. The half-life of FVIII increases with age and there is marked inter-individual variation suggesting increased intervals between doses might be possible in some.⁷³ Repeated estimation of PK in an ageing individual should be considered, especially if he is bleed-free on his existing prophylaxis.

- Life-long prophylaxis should be the standard of care and should be encouraged. Grade 1C
- If an adult discontinues prophylaxis, then it should be recommenced in the event of a spontaneous haemarthrosis or any bleeding that interferes with education or employment or quality of life. Grade 2C

Hanley J et al., 2017 [1].

Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia:
A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline

Zielsetzung

Evidence-based guidelines were developed summarizing best practice for the assessment and management of acute joint bleeds and chronic synovitis in persons with haemophilia. This guideline does not include surgical procedures such as surgical synovectomy, arthrodesis and arthroplasty.

Methodik

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie entspricht nicht vollständig den methodischen Anforderungen. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz wurde sie ergänzend aufgenommen.

Grundlage der Leitlinie

- Verschiedene Hämophilie-Zentren in England waren an der Erstellung der Leitlinie beteiligt. Keine Angabe über Beteiligung von Patientinnen und Patienten.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind nicht explizit dargelegt. Es wird lediglich am Ende des Dokuments angegeben, dass keine Interessenskonflikte bestehen.
- Es wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, es ist jedoch unklar, ob diese einer systematischen Recherche entsprach. Die Evidenz wurde mittels GRADE bewertet.
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren wurden nicht beschrieben.
- Es ist nicht angegeben, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität durchgeführt werden soll.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE / GoR

- The quality of evidence is graded as high (A), based on high quality randomized clinical trials, moderate (B), low (C) or very low (D).
- Strong recommendations (grade 1, 'recommended') are made when there is confidence that the benefits either do or do not outweigh the harm and costs of treatment. Where the magnitude of benefit or not is less certain, a weaker grade 2 recommendation ('suggested') is made. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients, whereas grade 2 recommendations require a more individualized application.

Empfehlungen

Haemostatic management of patients with Haemophilia A and B

Non - Inhibitor patients – Recommendations

- All patients with severe haemophilia A and B and other patients at risk of joint bleeding should be offered home treatment (1B).
- All patients must have an individual treatment protocol that explains the management of joint and other bleeds with instructions on initial dosage, frequency and when to contact the haemophilia centre for advice (1C).
- The initial treatment of early and moderate bleeds should aim for a peak factor VIII/IX of between 50 to 60 IU dL⁻¹. This is equivalent to 25 to 30 IU kg⁻¹ for severe haemophilia A for standard and extended half-life products and 40 to 60 IU kg⁻¹ for severe haemophilia B with extended half-life factor IX being dosed at the lower end of the recommended range. Early bleeds often do not require a second infusion, and moderate bleeds often respond to a single infusion but may require up to two infusions (1B).
- Children may require more frequent or higher doses as they have a shorter factor half-life compared to adults (1B).
- For joint immobilizing bleeds, higher initial doses are recommended which aim to raise the peak factor VIII/IX level to 60 to 80 IU dL⁻¹. Doses should be administered every 24 h until complete resolution of pain. For severe bleeds, more frequent administration may be required in the initial 48 h with standard factor VIII or IX (1B).
- Patient education on the identification and management of bleeds should be ongoing (1C).
- Patients on home therapy should be encouraged to contact the haemophilia centre for review if there is inadequate response in the first 36 to 48 h (1C).

Haemostatic management of patients with inhibitors to Factor VIII and IX

Inhibitor patients - Recommendations

- Inhibitor patients should be encouraged to be on a home treatment programme and bleeds should be treated as early as possible (1A).
- There should be close liaison with haemophilia centre staff members to agree upon appropriate
- management of difficult bleeds (1C).
- aPCC 50–100 Igkg-1 or rFVIIa 270 Igkg-1 as a single dose (or 90 Igkg-1 2–3 hourly) are equally acceptable treatments for joint or soft tissue bleeds with repeated doses as necessary. The frequency of infusion and duration of treatment should be determined by the clinical response (1B).
- The total daily dose of aPCC should not exceed 200 IU kg-1 (1B).
- Tranexamic acid can be considered as adjunctive therapy to aPCC and rFVIIa (2C).
- Sequential alternating treatment of aPCC and rFVIIa can be considered for the management of limb/life threatening bleeds, and this is associated increased risk of thrombosis (2B).

Non-haemostatic management

Joint aspiration - recommendations

- Joint aspiration is not routinely recommended unless there is concern about potential septic arthritis (1C).
- Joint aspiration may be useful for pain relief in tense haemarthrosis under appropriate haemostatic therapy (2B).

Pain relief - recommendations

- Ice cooling as part of the PRICE process may alleviate pain (1C).
- Analgesia should be prescribed by a stepwise process of progression; of which paracetamol is generally the most appropriate initial treatment (1C).
- COX-2 selective NSAID's are effective and safe in haemophilia joint bleeds (1B).
- Opioid analgesia is appropriate in patients with moderate to severe or refractory pain (1C).

Holstein K et al., 2020 [2].

Ständige Kommission Hämophilie (Haemophilia board) of Germany, Swiss Austrian Society for Thrombosis Haemostasis Research (GTH)

Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Eficizumab in Patients with Haemophilia A

Fragestellung

Develop a practical guidance document with recommendations and precautions for the use of Eficizumab in patients with haemophilia A (PWHAs).

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht vollständig den methodischen Anforderungen. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz wurde sie ergänzend aufgenommen.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; teilweise erfüllt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz, Bewertung der Evidenz nicht spezifiziert;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren mittels Delphi dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, last updated on October 16, 2019, according to PRISMA guidelines

LoE / GoR

- Recommendations and level of agreement via Delphi survey

Empfehlungen

General Aspects

Emicizumab Licensed for Prophylactic Treatment in Patients with Severe Haemophilia A with and without Inhibitors of all Ages

- The decision to use Emicizumab as a prophylactic approach in PWHAs has to be made on an individual basis, considering the individual situation of the patient (e.g., patients with persistent FVIII inhibitors, venous access, bleeding phenotype) and risk factors.
- There is limited experience concerning the use of Emicizumab in PWHAs after successful immune tolerance induction (ITI) in PUPs, small children, particularly newborns, children <2 years and elderly patients >65 years of age.
- After a loading dose of Emicizumab of 3 mg/kg subcutaneous (sc) per week for 4 weeks, a maintenance dose of 1.5 mg/kg sc once weekly (qw), 3 mg/kg sc once every 2 weeks (q2w) or 6 mg/kg sc once every 4 weeks (q4w) is approved.^{4,5,9}
- The choice of the dosing regimen can be based on clinical criteria, patient's preference and vial size.

Management of breakthrough bleeds and surgery	5.	Each patient should have an emergency stock of FVIII or bypassing agents at home for treatment of breakthrough bleeds	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	6.	Bleeding treatment in PWH with or without inhibitors should be administered in relevant bleeds or significant injury	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	7.	Not all non-severe bleeds need to be treated in patients receiving Emicizumab prophylaxis.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	8.	For PWH without inhibitors, clinically relevant breakthrough bleeds should be treated with FVIII	100% agreement
	9.	For PWH <i>and inhibitors</i> , rFVIIa should be first-line treatment for clinically relevant breakthrough bleeds. The use of aPCC in doses > 100 U/kg for more than 24 hours was associated with a risk of thrombotic/TMA events.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	10.	For surgery in PWH without inhibitors, the necessity, dose and duration of FVIII replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
	11.	For surgery in PWH <i>with inhibitors</i> , first-line additional haemostatic treatment is rFVIIa. The need for additional treatment, dose and duration of rFVIIa replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
Immune tolerance induction (ITI)	12.	In case of newly developed FVIII-inhibitors, ITI should be considered	100% agreement
	13.	ITI protocols combining FVIII to induce immune tolerance and Emicizumab for prophylaxis have only been used in case series, therefore no recommendation concerning indication, dose and duration of ITI combined with Emicizumab prophylaxis can be made.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Previously untreated patients (PUPs)	14.	Emicizumab is licensed for all age groups; however, licensure for children is based on limited data. The decision to use Emicizumab in small children, especially PUPs, has to be made on an individual base.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Elderly patients	15.	There are no general concerns to use Emicizumab in elderly patients with HA. Individual risk factors and comorbidities must be taken into account	100% agreement

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2022) am 07.12.2022

#	Suchfrage
#1	[mh "hemophilia a"]
#2	((haemophilia* OR hemophilia*) NEAR a):ti,ab,kw
#3	(haemophilia* OR hemophilia*):ti
#4	((F OR FACTOR) NEXT (8 OR VIII)) OR FVIII):ti,ab,kw
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	#5 with Cochrane Library publication date Between Dec 2017 and Dec 2022

Systematic Reviews in PubMed am 07.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	haemophilia*[tiab] OR hemophilia*[tiab]
3	((("factor VIII"[tiab] OR "factor 8"[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[tiab]) AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR

#	Suchfrage
	internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	((#5) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 07.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	haemophilia*[tiab] OR hemophilia*[tiab]
3	((("factor VIII"[tiab] OR "factor 8"[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[tiab]) AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.12.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al.** Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017;23(4):511-520.
 2. **Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, Halimeh S, Heine S, Klamroth R, et al.** Practical guidance of the GTH Haemophilia Board on the use of emicizumab in patients with haemophilia A. *Hamostaseologie* 2020;40(5):561-571.
 3. **Olasupo OO, Lowe MS, Krishan A, Collins P, Iorio A, Matino D.** Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(8):Cd014201. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014201>.
 4. **Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al.** Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2020;190(5):684-695.
 5. **Reyes A, Revil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmuller S, Flacke JP, et al.** Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin* 2019;35(12):2079-2087.
 6. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH guidelines for the management of hemophilia: 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26(Suppl 6):1-158.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontakt Daten

Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation :

- Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standardtherapie bei Kindern und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren ist die Prophylaxe von Blutungen mit

- FVIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit oder
- Emicizumab.

Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII < 1 %) mit Faktor-VIII-Inhibitoren ist die Prophylaxe von Blutungen mit

- Emicizumab

Die Therapie bei Hämophilie A erfolgt bisher in Abhängigkeit von der F VIII-Restaktivität und der individuellen Blutungsneigung therapeutisch („on demand“) mit dem Ziel, Blutungen frühzeitig zu stoppen und eine rasche Restitution zu erreichen. Prophylaktisch vor und bei Eingriffen/Operationen sowie primär prophylaktisch erfolgt die Behandlung mit dem Ziel der Verhinderung von Blutungen. Kriterien für die Therapieentscheidung beim und mit dem individuellen, erwachsenen Patienten sind bisherige Behandlungserfahrungen in der Verhinderung von Blutungen, Verhinderung der Bildung von Hemmkörpern und Erhalt bzw. Erreichen der bestmöglichen Körperintegrität (Gelenkfunktion) und Lebensqualität. Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII <1%) oder bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie (Faktor VIII >1% und <5%) und häufigen „spontanen“ Blutungsereignissen (meist F VIII-Restaktivität <2%) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren ist die Prophylaxe von Blutungen mit FVIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit oder Emicizumab.

Kontakt Daten

Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation

- Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren

Mit der Zulassung von Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian®) für die EU steht seit Juni 2022 das erste Gentherapie-Produkt zur Behandlung von schwerer Hämophilie A bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5) zur Verfügung. Sobald dieses Präparat in der Versorgung ankommt, wird sich der Therapiestandard erweitern.

Fragestellung

Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu dieser Indikation (noch) nicht grundlegend geändert,

Stand des Wissens

Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1].

Für das Jahr 2019 waren mit Stand vom 1. Juli 2020 bisher 3.397 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet worden [2]. Ein Rückgang der Patientenzahlen gegenüber dem Vorjahr war auf ein zögerliches Meldeverhalten zurückgeführt worden. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 61%. Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Ohne Therapie sind auch lebensbedrohliche Blutungen intrazerebral und in kritischen Organen möglich.

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation:

- Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte, rekombinante FVIII-Präparate und der monoklonale Antikörper Emicizumab zur Verfügung. Bei Plasma-basierten FVIII-Präparaten gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von $\geq 90\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Mit der prophylaktischen Faktor VIII-Gabe in einer individuell angepassten Dosis sind heute Blutungsraten von einer Blutung/Jahr oder weniger realisierbar.

In den letzten Jahren wurden in Deutschland verschiedene FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit eingeführt. Die chemischen Modifikationen sind unterschiedlich. Dazu gehören:

- Pegylierung
- einkettiges Polypeptid
- Fusion mit einem Fc-Fragment von humanen Immunglobulin.

Eine weitere Innovation war die Einführung von Emicizumab [5, 6, 7, 8]. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Durch Emicizumab ist auch eine subkutane Applikation im Unterschied zur bisher sonst erforderlichen intravenösen Applikation der Therapeutika möglich.

Durch die neuen Präparate kann das Prophylaxe-Intervall auf bis zu 1 Woche bei intravenöser Gabe halbwertszeitverlängerter Faktor VIII-Präparate und auf bis zu 4 Wochen bei subkutaner Gabe von Emicizumab verlängert werden.

Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [9]. Die kumulative Inzidenz liegt bei 20-35%. Einige Inhibitoren bilden sich spontan zurück, andere können zum Krankheitsbild der Hemmkörper-Hämophilie führen und erfordern aufwändige Maßnahmen zur Induktion einer Immuntoleranz [10]. In der Regel entwickeln sich die Antikörper in den ersten 50 Expositionstagen mit Faktor VIII in einem Alter von 12 Monaten. In einer randomisierten Studie war das Risiko für die Bildung inhibitorischer Alloantikörper bei rekombinanten Präparaten auf das fast Zweifache gegenüber plasmatischen Präparaten erhöht [11], allerdings haben jedes Faktor VIII-Konzentrat und jeder Patient ein individuelles Risiko.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation:

- Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren

In der Therapie von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern bestehen verschiedene „in label“ Optionen in Prophylaxe und Therapie:

- Immuntoleranztherapie (ITT) zur Elimination des Hemmkörpers
- Applikation von humanen Bypass-Produkten (aktiviertes Prothrombinkomplekonzentrat)
- Rekombinanter Faktor VIIa
- Emicizumab.

Der bispezifische Antikörper Emicizumab bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X, imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII und ist wirksam bei Patienten mit Inhibitoren [12]. In Ergänzung zu den Zulassungsdaten liegen inzwischen Langzeitbeobachtungen der Studien HAVEN 1-4 [13] und Daten aus der Versorgung in Europa vor [14]. Sie bestätigen die hohe Wirksamkeit, die gute Verträglichkeit und die Verfügbarkeit des Präparates zur Blutungsprophylaxe bei Patienten mit und ohne inhibitorische Antikörper gegen Faktor VIII.

Trotz dieser gut belegten Therapieoptionen wird das Ziel einer effizienten Blutungstherapie bzw. -prophylaxe nicht in jedem individuellen Einzelfall zufriedenstellend erreicht. Für diese Patienten steht mit dem rekombinanten porcinen Faktor VIII_Konzentrat (Susoctocog alfa) „off-label“ eine bei der erworbenen Hemmkörperhämophilie nachgewiesenermaßen wirksame Rescue-Behandlungsoption zur Verfügung.

Im Juni 2022 wurde Valoctocogen Roxaparvovec von der EMA für die EU zugelassen. Valoctocogen Roxaparvovec wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). Bei Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um ein Gentherapie-Produkt auf Basis eines rekombinanten, replikationsinkompetenten, hepatropen AAV-Vektors des Serotyp 5, der zur Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A entwickelt wurde. Mittels dieses Vektors wird das gewünschte Gen, in diesem Fall eine funktionstüchtige Kopie des FVIII-Gens in die Zelle eingebracht. Grundlage der Zulassung war eine nicht-randomisierte Studie mit 134 Teilnehmern. Hier führte die Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec zur signifikanten Steigerung der FVIII-Aktivität. Im intraindividuellen Vergleich bei 112 Pat. sank der Bedarf an FVIII-Konzentraten um 98,6% und an behandlungspflichtigen Blutungen um 83,8% [15]. Valoctocogen Roxaparvovec wird derzeit in Deutschland in die Versorgung eingeführt.

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaften:</i> - DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie - GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Indikation - Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der o.g. Indikation die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Ja, diese sind in einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten. Sie berücksichtigen: • Intravenöser Zugang • Alter (Zulassung ab 12 Jahre für PEG-Produkte) • Therapieadhärenz • Blutungshäufigkeit • Vorbestehende Gelenkschäden • Sportliche Aktivitäten <u>Literatur / Referenzen</u> 1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf 2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 1. 7. 2020. https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=3 3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129 4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435 5. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 374:2044-2053, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1511769

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaften:</i> - DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie - GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Indikation: - Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren
6. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors N Engl J Med 378:811-822, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550 7. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/355/ 8. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/ 9. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-11-056317 10. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1208024 11. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054-2064, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1516437 12. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 377:809-818, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068 13. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I et al.: Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood 137:2231-2242, 2021. DOI: 10.1182/blood.2020009217 14. Krumb E, Fijmrvandraat K, Makris M et al.: Adoption of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey. Haemophilia epub Jun 30, 2021. DOI: 10.1111/hae.14372 15. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C et al.: Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. J. Haemophilia 27:e305-e313, 2021. DOI: 10.1111/hae.14010 16. Ozelo M, Mahlangu J, Pasi KJ et al.: Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med 386:1013-1025, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2113708

Abteilung Fachberatung Medizin

Studienrecherche zum Auftrag: 2020-AbD-002 (Valoctocogene Roxaparvovec)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 20. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Sachverhalt	5
2 Informationsbeschaffung	5
3 Ergebnisse.....	5
4 Zusammenfassung.....	14
Referenzen	15
Studienregisterrecherchen.....	17

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Studien aus der Studienregistersuche.....	6
Tabelle 2:	Charakterisierung der Publikationen zu den identifizierten Studien	12

Abkürzungsverzeichnis

BU	Bethesda Units
CI	Confidence interval
CSA	Chromogenic substrate
CSF	Cerebrospinal fluid
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EDs	Exposure days
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
Haemo-QoL-A	Haemophilia-specific quality of life questionnaire for adults
HAL	Haemophilia Activities List
HRQoL	Health related quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry
IU/dl/wk	International Units per Deci Liter pro Woche
QOL	Quality of Life
WHO	World Health Organization

1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff **Valoctocogene Roxaparvovec (Synonyme: BMN 270, Valrox, AAV5-hFVIII-SQ)** durchgeführt.

Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf die Behandlung von Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) sowie Fachinformationsdienst Pharmazie der TU Braunschweig. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt, jedoch wurden nur Studieneinträge ab Phase 2 berücksichtigt. Die Recherche wurde am 03.09.2021 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Studienregisterrecherchen bewertet. Die Recherche ergab 26 Primärstudien und zugehörige Publikationen. Im ersten Screening wurde auf Basis von Titel und Abstract, sofern vorhanden, nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp geprüft, nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte, sofern vorhanden, gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Studien dargestellt. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien und zugehöriger Publikationen ist unter Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

3 Ergebnisse

In den Tabellen 1 und 2 sind die Ergebnisse aus den Registerrecherchen dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den im Rahmen der Suche identifizierten Studien, während in Tabelle 2 Ergebnisse zu den entsprechenden Publikationen dieser Studien dargestellt sind.

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
BMN 270-301 [7] & [4]. <i>[NCT03370913 und eudract_number:2017-003215-19]</i> Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients <i>[Aktiv, nicht rekrutierend; letzte Update: 20. Januar 2021]</i>	<u>Design:</u> Phase 3 Open-Label, Single-Arm <u>Dauer:</u> Assessment of the efficacy of BMN 270 defined as FVIII activity, during weeks 49-52 following intravenous infusion of BMN 270 and assess the impact of BMN 270 on usage of exogenous FVIII replacement therapy and the number of bleeding episodes from week 5 to week 52 <u>Ort:</u> Australia, Belgium, Brazil, France, Germany, Israel, Italy, Korea, Republic of, South Africa, Spain, Taiwan, United Kingdom, United States	N= 134 • Males $\geq$ 18 years of age with hemophilia A and residual FVIII levels $\leq$ 1 IU/dL • Must have been on prophylactic FVIII replacement therapy for at least 12 months prior to study entry • Treated/exposed to FVIII concentrates or cryoprecipitate for a minimum of 150 exposure days (EDs). • No previous documented history of a detectable FVIII inhibitor, and results from a Bethesda assay or Bethesda assay with Nijmegen modification of less	Single administration: valoctocogene roxaparvovec at a dose of 6E13 vg/kg	<u>Primärer Endpunkt:</u> Change of the median FVIII activity <u>Weitere Endpunkte:</u> Change in the annualized utilization (IU/kg) of exogenous FVIII replacement therapy; bleeding episodes requiring exogenous FVIII replacement treatment; treatment-related adverse events	<u>Estimated Primary Completion Date:</u> November 2024 (final data collection date for primary outcome measure)	Ja [13] ¹

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		than 0.6 Bethesda Units (BU) on 2 consecutive occasions at least one week apart within the past 12 months				
BMN270-302 [8] & [5]. <i>[NCT03392974 und eudract_number:2017-003573-34]</i> Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg <i>[Aktiv, nicht rekrutierend; Letztes Update: 20. Januar 2021]</i>	<u>Design:</u> Phase 3 Open-Label, Single-Arm <u>Dauer:</u> Assessment of the efficacy of BMN 270 defined as FVIII activity, during weeks 49-52 following intravenous infusion of BMN 270 and assess the impact of BMN 270 on usage of exogenous FVIII replacement therapy and the number of bleeding episodes from week 5 to week 52. <u>Ort:</u> United States	N= 40 • Males $\geq$ 18 years of age with hemophilia A and residual FVIII levels $\leq$ 1 IU/dL • Must have been on prophylactic FVIII replacement therapy for at least 12 months prior to study entry • Treated/exposed to FVIII concentrates or cryoprecipitate for a minimum of 150 exposure days • No previous documented history of a detectable FVIII	Single administration: valoctocogene roxaparvovec at a dose of 4E13 vg/kg	<u>Primärer Endpunkt:</u> Change of the median Factor VIII (FVIII) activity <u>Weitere Endpunkte:</u> Change in the annualized utilization (IU/kg) of exogenous FVIII replacement therapy; bleeding episodes requiring exogenous FVIII replacement treatment; Haemo-QoL-A; EQ-5D-5L; Haemophilia Activities List (HAL)	<u>Estimated Primary Completion Date:</u> July 2023 (final data collection date for primary outcome measure)	Nein

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		inhibitor of less than 0.6 BU				
GENEr8-3 [9]. <i>[NCT04323098]</i> Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec, With Prophylactic Steroids in Hemophilia A. <i>[Rekrutierend; Letztes Update: 16. Juli 2021]</i>	<u>Design:</u> Phase 3b, Single Arm, Open-Label <u>Ort:</u> Australia, Brazil, Taiwan, United States	N= 20 • Males $\geq$ 18 years of age with hemophilia A and residual FVIII levels $\leq$ 1 IU/dL • Must have been on prophylactic hemophilia therapy for at least 12 months prior to study entry • Treated/exposed to FVIII concentrates or cryoprecipitate for a minimum of 150 EDs • No previous documented history of a detectable FVIII inhibitor, <0.6 BU	Single administration: valoctocogene roxaparvovec at a dose of 6E13 vg/kg with prophylactic corticosteroids	<u>Primärer Endpunkt:</u> Change in median FVIII activity, after administration of BMN 270 with prophylactic corticosteroids <u>Weitere Endpunkte:</u> Change in the annualized utilization (IU/kg) of exogenous FVIII replacement therapy or emicizumab for subjects receiving FVIII or emicizumab prophylaxis respectively after administration of BMN 270 with prophylactic corticosteroids; bleeding episodes requiring exogenous FVIII replacement treatment after	<u>Estimated Primary Completion Date:</u> September 2022 (final data collection date for primary outcome measure)	Nein

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
				administration of BMN 270 with prophylactic corticosteroids; Haemo-QoL-A		
Studie BMN 270-201 [1] & [2]. <i>[NCT02576795 und eudract_number:2014-003880-38]</i> Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients <i>[Aktiv, nicht rekrutierend; letztes Update: 22. Juli 2021]</i>	<u>Design:</u> Phase 1/2, Dose-Escalation, Single Group Assignment, open label <u>Ort:</u> United Kingdom	N= 15 - Males 18 years or older with established severe Haemophilia A (endogenous FVIII level ≤ 1 IU/dL) - Treated/exposed to FVIII concentrates or cryoprecipitate for a minimum of 150 EDs - Greater than or equal to 12 bleeding episodes for patients on on-demand FVIII replacement therapy over the previous 12 months. Does not apply to patients on prophylaxis	Single administration: valoctocogene roxaparvovec at escalating doses.	<u>Primärer Endpunkt:</u> treatment-related adverse events; dose of AAV5-hFVIII-SQ required to achieve expression of FVIII at or above 5% of normal activity (>5 IU/dL) at 16 weeks after infusion <u>Weitere Endpunkte:</u> immune response; Frequency of FVIII replacement therapy; bleeding episodes requiring treatment	<u>Estimated Primary Completion Date:</u> March 2024 (final data collection date for primary outcome measure)	Ja [10]; [11] [12]; [13]

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		No history of inhibitor, and results from a modified Nijmegen Bethesda assay of less than 0.6 BU 2 consecutive occasions at least one week apart within the past 12 months				
BMN 270-205 [6] & [3]. <i>[NCT04684940 und eudract_number:2019-003213-34]</i> Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A With Active or Prior Inhibitors <i>[Rekrutierend, letztes Update: 8. Juli 2021]</i>	<u>Design:</u> Phase 1/2, Single Group Assignment, open label <u>Ort:</u> United Kingdom, United States	N = 20 - Males ≥ 18 years of age with hemophilia A and documented prior residual FVIII activity ≤ 1 IU/dL - History of a positive inhibitor result with the first positive result in the last 12 months - Part A: Positive FVIII inhibitor titer ≥ 0.6 BU. - Part B: Negative FVIII inhibitor	Single administration: valoctocogene roxaparvovec at a dose of 6E13 vg/kg in Active Inhibitor Population (Part A) and Prior Inhibitor Population (Part B)	<u>Primärer Endpunkt:</u> treatment-related adverse events <u>Weitere Endpunkte:</u> Change of the median Factor VIII activity; decrease in Factor VIII inhibitor titer (Part A); Absence of recurrence of Factor VIII inhibitors (Part B); replacement therapy; bleeding episodes	<u>Estimated Primary Completion Date:</u> June 2027 (final data collection date for primary outcome measure)	Nein

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		screening titer < 0.6 BU. - o Part A: Emicizumab prophylaxis at least 6 months prior to screening - o Part B: FVIII replacement prophylaxis for 12 months. Bleeding, inhibitor & hemophilia therapy Hx over previous 12 months.				

¹ Es handelt sich hierbei um eine Feldstudie im klinischen Labor. Es werden Proben aus verschiedenen Studien(-teilen) genutzt und selektiv berichtet. Daher wird diese Studie zur Vollständigkeit zitiert, jedoch auf eine Extraktion in Tabelle 2 verzichtet.

Tabelle 2: Charakterisierung der Publikationen zu den identifizierten Studien

Publikation	Design/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	Ergebnis
Pasi, K. J. et al., 2021 [10]. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A [NCT02576795]	<u>Design:</u> phase 1/2 dose- escalation study	N= 15 Men ≥18 years of age with severe haemophilia A (FVIII ≤1 IU/dl) without history of FVIII inhibitors (and ≥150 days of exposure to FVIII concentrates or cryoprecipitate) and without anti-AAV5 antibodies	AAV5-hFVIII-SQ doses as follows: • Participant one received 6 × 10¹² vg/kg, • Participant two received 2 × 10¹³ vg/kg, • Participants three through nine received 6 × 10¹³ vg/kg, and • Participants 10–15 received 4 × 10¹³ vg/kg. The 4 × 10¹³ vg/kg dose was selected after some participants who received 6 × 10¹³ vg/kg expressed circulating FVIII	<u>Primäre Endpunkte:</u> safety; Dose required to achieve FVIII activity ≥5 IU/dl at 16 weeks <u>Weitere Endpunkte:</u> immune responses; exogenous FVIII utilization; bleeding rate; Haemo-QoL-A	• Per chromogenic substrate (CSA) assay at years 5 and 4, four of seven and three of six participants in the 6 × 10¹³ and 4 × 10¹³ vg/kg cohorts, respectively, maintained median FVIII levels >5 IU/dl, corresponding to mild haemophilia. • By regression analysis, rate of change in FVIII activity was -0.14 (95% confidence interval [CI]: -.32 to .03) IU/dl/wk in the 6 × 10¹³ vg/kg cohort in year 5 and -.06 (95% CI: -.14 to .01) IU/dl/wk in the 4 × 10¹³ vg/kg cohort in year 4. • No participants resumed FVIII prophylaxis, and eight of 13 participants reported zero bleeds in the past 2 years. • Improved QoL from baseline persisted in the 6×10¹³ vg/kg cohort; all six Haemo- QoL-A domain scores increased. • For the 4 × 10¹³ vg/kg cohort, high baseline Haemo-QoL-A scores persisted. → <u>Hinweis FBMed:</u> Updated results from the ongoing phase 1/2 study and results presented in:

Publikation	Design/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	Ergebnis
			above normal during year 1.		• Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. <i>NEnglJMed</i>. 2020;382(1):29-40. [11] • Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. <i>NEnglJMed</i>. 2017;377(26):2519-2530. [12] • Rosen S, Tiefenbacher S, Robinson M, et al. Activity of transgeneproduced B-domain-deleted factor VIII in human plasma following AAV5 gene therapy. <i>Blood</i>. 2020;136(22):2524-2534. [13]

4 Zusammenfassung

Es wurden insgesamt fünf Studien identifiziert. Darunter drei einarmige, offene Phase 3 Studien und zwei einarmige, offene Phase 1/2 (Dosisfindungs-) Studien. Keine der fünf Studien ist abgeschlossen.

Zwei Studien befinden sich in der Rekrutierungsphase, die anderen drei Studien sind als aktiv, aber nicht rekrutierend gelistet. Aktualisierungen zum Status wurden alle zwischen Januar und Juli 2021 vorgenommen.

Der Studienabschlusszeitraum erstreckt sich zwischen September 2022 – Juni 2027.

Es konnten Publikationen zu einer identifizierten Studie (NCT02576795) identifiziert werden (siehe Tabelle 2).

Alle Patienten sollen eine (schwere) Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) haben. Alle Studien schließen ausschließlich Männer ab einem Alter von 18 Jahren ein.

Alle Patienten sollen eine prophylaktische FVIII-Ersatztherapie mindestens 12 Monate vor Studieneintritt und eine Behandlung/Exposition mit FVIII-Konzentraten oder Kryopräzipitat für mindestens 150 Expositionstage (EDs) erhalten, sowie keine zuvor dokumentierte Chronik eines nachweisbaren FVIII-Inhibitors und Ergebnisse eines Bethesda-Assays oder Bethesda-Assays mit Nijmegen-Modifikation von weniger als 0,6 Bethesda-Einheiten (BU) bei 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Abstand von mindestens einer Woche innerhalb der letzten 12 Monate. Weitere Einschlusskriterien finden sich in Tabelle 1.

Referenzen

1. **BioMarin Pharmaceutical.** Gene therapy study in severe haemophilia a patients (270-201) [online]. NCT02576795. In: ClinicalTrials.gov. 22.07.2021. [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795>.
2. **BioMarin Pharmaceutical.** A Phase 1/2 study to evaluate the safety and efficacy of BMN 270 gene therapy in patients with severe haemophilia A [online]. EUCTR2014-003880-003838-GB. In: EU Clinical Trials Register. 06.07.2020. [Zugriff: 03.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003880-38.
3. **BioMarin Pharmaceutical.** A Phase 1/2 study to evaluate the safety and efficacy of BMN 270 gene transfer in patients with severe hemophilia A and active or prior inhibitors [online]. EUCTR2019-003213-003234-GB. In: EU Clinical Trials Register. 19.10.2020. [Zugriff: 03.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003213-34.
4. **BioMarin Pharmaceutical.** A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of BMN 270 gene transfer in patients with severe hemophilia A [online]. EUCTR2017-003215-003219-DE. In: EU Clinical Trials Register. 29.06.2020. [Zugriff: 03.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003215-19.
5. **BioMarin Pharmaceutical.** A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of BMN 270 gene transfer in patients with severe hemophilia A [online]. EUCTR2017-003573-003534-GB. In: EU Clinical Trials Register. 30.06.2019. [Zugriff: 03.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003573-34.
6. **BioMarin Pharmaceutical.** Safety, tolerability, and efficacy study of valoctocogene roxaparvovec in hemophilia A with active or prior inhibitors [online]. NCT04684940. In: ClinicalTrials.gov. 08.07.2021. [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684940>.
7. **BioMarin Pharmaceutical.** Single-arm study to evaluate the efficacy and safety of valoctocogene roxaparvovec in hemophilia A patients [online]. NCT03370913. In: ClinicalTrials.gov. 20.01.2021. [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913>.
8. **BioMarin Pharmaceutical.** Single-arm study to evaluate the efficacy and safety of valoctocogene roxaparvovec in hemophilia A patients at a dose of 4E13 vg/kg [online]. NCT03392974. In: ClinicalTrials.gov. 20.01.2021. [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974>.
9. **BioMarin Pharmaceutical.** Study to evaluate the efficacy and safety of valoctocogene roxaparvovec with prophylactic steroids in hemophilia A [online]. NCT04323098. In:

ClinicalTrials.gov. 16.07.2021. [Zugriff: 03.09.2021]. URL:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323098>.

10. **Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S, Robinson TM, Mitchell N, Lester W, et al.** Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A [Epub ahead of print]. Haemophilia 2021
11. **Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, et al.** Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. N Engl J Med 2020;382(1):29-40.
12. **Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, et al.** AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. N Engl J Med 2017;377(26):2519-2530.
13. **Rosen S, Tiefenbacher S, Robinson M, Huang M, Srimani J, Mackenzie D, et al.** Activity of transgene-produced B-domain-deleted factor VIII in human plasma following AAV5 gene therapy. Blood 2020;136(22):2524-2534.

Studienregisterrecherchen

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Collaboration

URL: <https://www.cochranelibrary.com>

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie:

#	Suchfrage	Treffer
1	[mh "hemophilia a"]	436
2	((haemophilia* OR hemophilia*) NEAR a):ti,ab,kw	1183
3	(haemophilia* OR hemophilia*):ti	1041
4	("factor VIII" OR "factor 8" OR FVIII OR F-VIII):ti,ab,kw	1370
5	{OR #1-#4}	2005
6	("Valoctogene roxaparvovec" OR roctavian):ti,ab,kw	0
7	(Valrox OR "AAV5-hFVIII-SQ"):ti,ab,kw	0
8	("AAV5-hFIII*" OR "BMN*270"):ti,ab,kw	2
9	#5 AND (#6 OR #7 OR #8)	2

ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health

URL: <https://clinicaltrials.gov>

Suchoberfläche: Expert Search

Suchstrategie: ("haemophilia a" OR "hemophilia a" OR "factor VIII" OR "factor 8" OR FVIII OR F-VIII) AND ("Valoctogene roxaparvovec" OR roctavian OR Valrox OR "AAV5-hFVIII-SQ" OR "AAV5-hFIII*" OR "BMN*270") N=6

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der World Health Organization (WHO)

URL: <https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>

Suchoberfläche: Basic Search

Suchstrategie: ("haemophilia a" OR "hemophilia a") AND ("Valoctogene roxaparvovec" OR BMN-270 OR Valrox OR "AAV5-hFIII" OR roctavian), N=7

International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) von BioMedical Center (BMC)

URL: <http://www.isrctn.com>

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie: 14 results Hemophilia OR haemophilia within Condition: Factor VIII Remove filter Interventions: Valoctogene roxaparvovec , N=14, nicht relevant

No results found for "(Interventions: Valoctogene roxaparvovec)"

No results found for "AAV5-hFVIII"

No results found for "BMN-270"

EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Union

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

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie: ("hemophilia A" OR "haemophilia A") AND (Valoctocogene roxaparvovec OR BMN-270 OR AAV5-hFVIII) N=4 (durch WHO abgedeckt)

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

URL: <https://www.drks.de>

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie: Valoctocogene roxaparvovec OR BMN-270 OR AAV5-hFVIII, N=0

Fachinformationsdienst Pharmazie der TU Braunschweig am 03.09.2021

URL: <https://www.pubpharm.de/>

Suchoberfläche: Basic Search

Suchstrategie: Valoctocogene roxaparvovec, N=12



**Systematische Recherche zu Registern im
Indikationsgebiet „schwere
Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-
Mangel) ohne nachweisbare Antikörper
gegen den Adeno-assoziierten Virus
Serotyp 5 (AAV5)“ – AbD 002**

Waffenschmidt S., Orland A., Hausner E.

Stand: 04.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	ii
1 Thema und Inhalt	1
2 Methoden der Informationsbeschaffung	2
3 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	3
4 Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	7
5 Literatur	8
Anhang A Suchstrategien.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DHR	Deutsches Hämophileregister
EnCEPP	Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance system
GEPHARD	German Paediatric Haemophilia Research Database
IRDIRC	International Rare Diseases Research Consortium
WBDR	World Bleeding Disorders Registry
WFH GTR	World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry

1 Thema und Inhalt

Thema	Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl)
Inhalt	Systematische Recherche zu Registern im Indikationsgebiet
Indikation	Schwere Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) ohne nachweisbare Antikörper gegen den Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5)
Wirkstoff	Valoctocogene roxaparvovec

2 Methoden der Informationsbeschaffung

Zur Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) für den Wirkstoff Valoctocogene roxaparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde folgende Informationsbeschaffung durchgeführt:

Recherche nach vorhandenen Indikationsregistern

- Informationen zu laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert.
- Suche in Portalen mit Informationen zu Registern wie Orphanet, European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP), International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- Suche auf ausgewählte Webseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen Quellen sowie Google nach Hinweisen auf Register im Indikationsgebiet
- Fokussierte bibliografische Recherche in MEDLINE nach Publikationen zu Indikationsregistern im Indikationsgebiet
- Fokussierte Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov nach Studien, die auf Basis von Indikationsregistern durchgeführt wurden

Einschlusskriterien: Register dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel); Register enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland oder ist international angelegt.

3 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es konnten sechs Register identifiziert werden (Tab. 1). Darunter befinden sich zwei deutsche Register, ein europäisches Register sowie drei international angelegte Register. Zwei der Register sind auf Kinder- und Jugendliche beschränkt, ein internationales Register beschränkt sich auf die Erfassung von Gentherapie-Produkten. Die Register sollten bezüglich der Eignung als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geprüft werden (Tab. 2 + 3).

Tabelle 1: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

Identifizierte Indikationsregister	Dokumente
Deutsches Hämophileregister (DHR)	▪ Duda 2020 [1] ▪ Haschberger 2008 [2] ▪ Haschberger 2010 [3] ▪ Hesse 2013 [4] ▪ Informationsmaterialien wie Handbuch und Datensatz [5]
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	▪ EUHASS 2021 [6] ▪ Fischer 2012 [7] ▪ Fischer 2016 [8] ▪ Makris 2011 [9] ▪ Makris 2015 [10]
German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD)	▪ GEPHARD.de [11] ▪ Kinderblutkrankheiten.de [12] ▪ Studienregistereinträge [13,14]
PedNet Registry	▪ Fischer 2014 [15] ▪ Ljung 2015 [16] ▪ Protokoll [17] ▪ Studienregistereintrag [18]
World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	▪ Studienregistereinträge [19,20] ▪ WBDR Steering Committee [21] ▪ World Federation of Hemophilia [22]
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	▪ Konkle 2020 [23] ▪ Studienregistereintrag [24]

Tabelle 2: Charakterisierung der identifizierten Register – erster Teil (mehrseitige Tabelle)

Name	DHR	EUHASS	GEPHARD
URL	https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/hr-node.html	http://web.euhass.org/	https://gephard.de/
Art des Registers	Epidemiologisches und klinisches Register	Pharmacovigilance program to monitor safety	Prospektive, multizentrische, nicht kontrollierte und nicht interventionelle Kohortenstudie
Initiiert bzw. betrieben von	betrieben vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI); in Zusammenarbeit mit: Gesellschaft für Thrombose und Hämostasenforschung e. V., Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V., Interessengemeinschaft Hämophiler e. V.	University of Sheffield	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung e. V., Goethe Universität Frankfurt
Sponsor	BMG	Seit 2016 durch die pharmazeutische Industrie (derzeit 12 Unternehmen); davor zum Teil durch die Europäische Kommission	Pharmazeutische Industrie
Population	„Patienten mit Hämophilie A oder B, von-Willebrand-Syndrom (VWS), Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI, XIII“ [4]	„Haemophilia A and B – all severities, All VWD 2, 3 and severe type 1 (<15% VIII:RCo), Other coagulation factor deficiencies“ [10]	„Patienten <18 Jahre bei Diagnosestellung, bestätigte (Zentrallabor wird angeboten) Diagnose einer Hämophilie A oder B mit allen Schweregraden (<1, 1-5, >5-25% FVIII)“ [12]
Registerprotokoll	Informationsmaterial wie Handbuch und Datensatz siehe hier [5]	unveröffentlichtes Protokoll [6]; Aufbau und Struktur des EUHASS in Makris 2011 [9] beschrieben	Protokoll unveröffentlicht

Tabelle 2: Charakterisierung der identifizierten Register – erster Teil (mehrseitige Tabelle)

Name	DHR	EUHASS	GEPHARD
Fragestellungen	„[...] Ziel, Daten zu allen in Deutschland behandelten Patienten mit Hämophilie, von-Willebrand-Syndrom (VWS) oder einem anderen Gerinnungsfaktormangel über Jahre zu sammeln und sie für wissenschaftliche Forschungszwecke sowie für die Weiterentwicklung von Behandlungsstandards und Leitlinien zur Verfügung zu stellen. Ein weiteres Ziel des DHR ist die Verbesserung der Dokumentation der Hämophiliebehandlung in Deutschland.“ [2]	"To monitor the safety of treatments for people with haemophilia and other inherited bleeding disorders in Europe. To inform [...] of the treatment patterns and adverse events reported for these patients in Europe. [...] To set up a publicly available directory containing information and publications lists for all the clotting factor products used in Europe to treat haemophilia and other inherited bleeding disorders." [25]	"Das Register erfasst [...] die Versorgungssituation junger Betroffener mit Hämophilie in Deutschland und soll Fragen zur bestmöglichen Behandlung klären." [11]
Patientenzahlen	8.500 (Stand 2021)	35.567 (Stand 31.12.2013)	270 (Stand April 2021)
Umfang	130 Einrichtungen (Stand 2021)	29 Länder (Stand 13.07.2017); derzeit 7 deutsche Zentren beteiligt	37 Zentren in Deutschland (Stand April 2021)
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	seit 2009: im Online-Betrieb seit 2017: <u>gesetzliche Meldepflicht</u> seit 2020: Start Datensammlung mit harmonisierten und überarbeiten Datenset	01.10.2008	2017
Laufzeit / Studienende	Nicht angegeben	Nicht angegeben	2022

Tabelle 3: Charakterisierung der identifizierten Register – zweiter Teil

Name	PedNet Registry	WBDR	WFH GTR
URL	https://pednet.eu	https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry	keine Angabe
Art des Registers	Multicenter Prospective Observational Birth Cohort Study	Prospective, longitudinal, observational registry	Prospective patient registry
Initiiert bzw. betrieben von	Julius Center, UMC Utrecht	Entwickelt durch eine Zusammenarbeit zwischen World Federation of Hemophilia, Karolinska Institute and Health Solutions	World Federation of Hemophilia in <u>Zusammenarbeit mit</u> : International Society on Thrombosis and Hemostasis, European Haemophilia Consortium, US National Hemophilia Foundation, the American Thrombosis and Hemostasis Network, industry developer partners, and regulatory liaisons
Sponsor	PedNet Haemophilia Research Foundation, 8 Pharmaunternehmen	World Federation of Hemophilia, die wiederum 9 Pharmaunternehmen als Sponsoren angibt	World Federation of Hemophilia
Population	„Children with mild (FVIII/IX 6 to 25%), moderate (FVIII/IX 1 to 5%) or severe (FVIII/IX <1%) haemophilia A or B, born from January 1st 2000 until January 1st 2030 who have been or are to be treated in one of the participating centres“ [18]	„Patients of participating Hemophilia Treatment Centres with Hemophilia A or B“ [20]	„All people with hemophilia who have received a gene therapy product“ [24]
Registerprotokoll	Protokoll [17,18]	WBDR Data Set [21]	Konkle 2020 [23] inklusive Supplement
Fragestellungen	„To collect data on bleeding during neonatal period, endogenous (genetic) and exogenous (treatment-related) determinants of inhibitor development and long term outcome.“ [18]	„Improve and sustain care for people with inherited bleeding disorders around the world.“ [22]	„[...] to provide a database in which long-term data on PWH who receive gene therapy from around the world, will be collected and housed.“ [24]
Patientenzahlen	derzeit 33 Studienzentren, davon 4 in Deutschland	7.000; kein Studienzentrum in Deutschland (Stand 31.12.2020)	geplant 5.000
Umfang	2.409 Kinder, davon 1.503 mit schwerer Hämophilie A oder B. (Stand 01.01.2021)	geplant sind 10.000 Patienten aus wenigstens 200 Studienzentren in mehr als 50 Ländern	keine Angabe
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2003	2018	Ende 2020 (Januar 2022 Start der Rekrutierung)
Laufzeit / Studienende	20 Jahre / 2029	2028	2050

4 Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Relevante Treffer	Vorgehen
Zulassungsbehörden			
EMA: https://www.ema.europa.eu/en/medicines	31.08.2021	0	
FDA: https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases	31.08.2021	0	
Übersichten von Registern			
Orphanet https://www.orpha.net/	31.08.2021	WBDR, PedNet, DHR	Suche unter Register/Biobank: „Hämophilie ORPHA:169802“, „Hämophilie A, schwere“, „Bleeding Disorder“
EnCEPP http://www.encepp.eu	31.08.2021	WFH GTR	Browsen der Webseite Type of resource: Data source Suchbegriffe: „Hemophilia“, „bleeding“
IRDIRC https://irdirc.org/	08.09.2021	0	Recognized Resources: „Hemophilia“ 0 Treffer, „bleeding“ 0 Treffer
Ausgewählte Webseiten			
Google	31.08.2021	Zu allen gefunden Registern	Suchbegriff: Hemophilia Registry Zusätzlich wurden weitergehende Informationen mittels expliziter Suche zu den Hämopholieregistern identifiziert.
Bibliografische Datenbanken			
MEDLINE	31.08.2021	7	7 Publikationen zu 4 relevanten Registern
Studienregister			
ClinicalTrials.gov	31.08.2021	6	6 Einträge zu 4 rel. Registern

5 Literatur

1. Duda H, Hesse J, Haschberger B et al. The German Hemophilia Registry: Growing with Its Tasks. J Clin Med 2020; 9(11). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9113408>.
2. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Aufbau des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2008; 28(Suppl 1): S12-S16.
3. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Dokumentation in der Hämophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2010; 30(Suppl 1): S62-S64.
4. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. Hamostaseologie 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
5. Paul-Ehrlich-Institut. DHR-Service [online]. 2021 [Zugriff: 29.09.2021]. URL: https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=5.
6. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS; Working Protocol; Version 11 [unveröffentlicht]. 2021.
7. Fischer K, Lewandowski D, Marijke van den Berg H et al. Validity of assessing inhibitor development in haemophilia PUPs using registry data: the EUHASS project. Haemophilia 2012; 18(3): e241-246. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02687.x>.
8. Fischer K, Iorio A, Hollingsworth R et al. FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. Haemophilia 2016; 22(1): e36-38. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.12764>.
9. Makris M, Calizzani G, Fischer K et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. Thromb Res 2011; 127 Suppl 2: S22-25. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70150-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70150-X).
10. Makris M. EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) [online]. 2015 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-haemophilia-safety-surveillance-euhass-mike-makris_en.pdf.
11. Ständige Kommission Pädiatrie. German Pediatric Hemophilia Research Database; GEPHARD [online]. 2021 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://gephard.de/>.
12. Dobke J. German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD) Studie: Neu diagnostizierte Hämophilie [online]. 2020 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/fachinformationen/studienportal/studien_und_register/gephard_haemophilie/.
13. Goethe University. German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD) [online]. 2021 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912143>.

14. Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München. Deutsches Pädiatrisches Hämophilie Forschungs Register (German Pediatric Hemophilia Research Database) [online]. 2016 [Zugriff: 29.09.2021]. URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00011101.
15. Fischer K, Ljung R, Platokouki H et al. Prospective observational cohort studies for studying rare diseases: the European PedNet Haemophilia Registry. *Haemophilia* 2014; 20(4): e280-286. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.12448>.
16. Ljung R. PedNet Registry; Workshop on registries EMA/CHMP/BPWP [online]. 2015 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-pednet-registry-rolf-ljung_en.pdf.
17. PedNet Haemophilia Research Foundation. Protocol of the PedNet Haemophilia Registry [online]. 2020 [Zugriff: 30.09.2021]. URL: https://pednet.eu/wp-content/uploads/2020/06/Protocol-of-the-PedNet-Haemophilia-Registry-version-6_05052020.pdf.
18. PedNet Haemophilia Research Foundation. The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry) (PedNet) [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119>.
19. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry Pilot Study (WBDR) [online]. 2017 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776826>.
20. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779>.
21. WBDR Steering Committee. WBDR Minimal & Extended Data Set [online]. 2019 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://www.wfh.org/en/file/WBDR-DataSets-July2019.pdf>.
22. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry; 2020 Data Report [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1971.pdf>.
23. Konkle B, Pierce G, Coffin D et al. Core data set on safety, efficacy, and durability of hemophilia gene therapy for a global registry: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2020; 18(11): 3074-3077. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15023>.
24. World Federation of Hemophilia. The World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR) [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883710>.
25. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS [online]. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <http://web.euhass.org/>.

Anhang A Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 30, 2021

#	Searches	Results
1	*Hemophilia A/	17805
2	((haemophilia* or hemophilia*) adj A).ti,ab.	8977
3	1 or 2	20112
4	exp Registries/	106250
5	regist*.ti,ab.	452538
6	4 or 5	486625
7	3 and 6	536

Studienregister

ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie	Treffer
AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes" AND AREA[ConditionSearch] Hemophilia A	21