

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.10.2021 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 Risdiplam beauftragt.

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

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Risdiplam ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll:

- Erzielung aussagekräftiger Ergebnisse u. a. zu folgendem für die Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt: Vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA und mit 1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II: Nusinersen
- für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder Best Supportive Care (BSC)

### ***Methoden***

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

- Recherche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen
  - Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration) nach Datenforderungen zu Risdiplam
  - fokussierte Informationsbeschaffung nach Studien zu Nusinersen
    - in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)

- in veröffentlichten Dossiers (Modul 4) und Dossierbewertungen des IQWiG zu den Wirkstoffen Risdiplam (Beschluss des G-BA vom 21.10.2021), Nusinersen (Beschluss des G-BA vom 20.05.2021) und Onasemnogen-Abepravovec (Beschluss des G-BA vom 04.11.2021)
- Recherche nach Indikationsregistern
  - Aktualisierung der Suche, die für das Konzept zur Abd von Onasemnogen-Abepravovec durchgeführt wurde (Rapid Report A20-61)
- Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung in den so ermittelten Datenerhebungen
  - Beurteilung 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)

### ***Ergebnisse***

#### *Laufende und geplante Datenerhebungen*

In den Unterlagen der EMA und der FDA werden als laufende und geplante Datenerhebungen zu Risdiplam 3 nicht interventionelle Beobachtungsstudien benannt. Die EMA hat insbesondere die Durchführung einer PAES zu Risdiplam beauftragt, in die 300 Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA und mit bis 4 Kopien des SMN2-Gens eingeschlossen werden sollen. Die Daten sollen primär aus bereits bestehenden europäischen Indikationsregistern bezogen und durch ein studienspezifisches Register ergänzt werden. Durch die Studie sollen nicht vergleichende Daten zu Risdiplam, insbesondere auch zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten sowie zu Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens, erhoben werden. Die beiden weiteren von den Zulassungsbehörden genannten Studien sind eine Beobachtungsstudie mit schwangeren Patientinnen sowie eine Open-Label-Extensionsstudie, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten bis zu 5 Jahre nach Teilnahme an einer der Interventionsstudien nachbeobachtet werden.

Da die geplanten Studien nicht vergleichend angelegt sind, sondern lediglich Daten zu Risdiplam erheben und auswerten sollen, sind sie für die Abd zu Risdiplam zum Zwecke der Nutzenbewertung nicht geeignet.

#### *Interventionsstudien zu Risdiplam, die zum Teil Gegenstand der Nutzenbewertung von Risdiplam waren*

Neben den Datenerhebungen, die aus den Auflagen der EMA und der FDA resultieren, liegen Daten aus Interventionsstudien mit symptomatischen Patientinnen und Patienten zu Risdiplam vor, deren Bewertung Gegenstand der frühen Nutzenbewertung von Risdiplam waren. Die durchgeführten, laufenden und geplanten Studien zu Risdiplam decken nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population ab. Die Populationen der Studien FIREFISH, SUNFISH und JEWELFISH umfassen symptomatische Patientinnen und

Patienten. Für die SMA Typ I wurden dabei nur Patientinnen und Patienten mit 2 Kopien des *SMN2*-Gens eingeschlossen.

Die geplante Studie RAINBOWFISH soll als einzige Studie präsymptomatische Patientinnen und Patienten einschließen, jedoch nur Kinder mit einem Alter von bis zu 6 Wochen. Somit ist die Population der RAINBOWFISH-Studie für die vorliegende Fragestellung der AbD nicht relevant.

In keiner der Studien wird ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, sodass diese Studien für sich allein per se keine geeignete Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen.

Die zugehörigen Extensionsstudien haben primär das Ziel, Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu untersuchen. Teilweise werden auch Daten zur motorischen bzw. allgemeinen körperlichen Entwicklung untersucht. Da in den Extensionsstudien keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden, können diese das oben beschriebene Defizit der nicht untersuchten Populationen und des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht beheben.

Insgesamt sind die zu Risdiplom vorliegenden abgeschlossenen und laufenden Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Risdiplom zu beheben.

#### *Indikationsregister*

Durch die aktualisierte Recherche nach Indikationsregistern wurden neben den bereits aus dem Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec bekannten Registern RESTORE, dem Metaregister Treat-NMD SMA Global Registry und dem SMArtCARE-Register keine weiteren, potenziell relevanten Register identifiziert.

Für das RESTORE-Register ergab sich aus der Beratung zur AbD von Onasemnogen-Abeparvovec, dass dieses Register primär auf eine Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec ausgerichtet ist. Zudem sind in die Datenerhebung für dieses Register keine deutschen Zentren als „de novo“ Zentren eingebunden. Das RESTORE-Register ist daher als Primär-Register für die AbD zu Risdiplom ungeeignet.

Für das Register TREAT-NMD SMA Global Registry ergab sich bereits aus der Bewertung im Rapid Report A20-61, dass dieses ohne weitreichende Anpassungen als Primär-Register ungeeignet ist. Als Metaregister ist es von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängig, wobei nach Aussage der Registerbetreiber des Metaregisters von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist.

Dem gegenüber wurde für das SMArtCARE-Register in A20-61 festgestellt, dass dieses potenziell als Primär-Register für eine AbD in der Indikation SMA geeignet ist.

*Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung*

Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung kommen nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle) infrage.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit dem Problem der potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden. Das Problem entsteht z. B. durch eine ggf. unterschiedliche Qualität der Datenerhebung oder eine unterschiedliche Definition von Datenpunkten. In der vorliegenden Indikation gibt es z. B. verschiedene Definitionen einer dauerhaften Beatmung.

Die verfügbaren Nusinersen-Arme abgeschlossener Studien stammen primär aus interventionellen Studien, in denen der Behandlungsablauf durch dezidierte Protokolle vorgegeben war. Eine potenzielle anwendungsbegleitende Datenerhebung allein für Risdiplom würde voraussichtlich weniger Vorgaben machen und daher zu heterogeneren Behandlungsabläufen führen. Diese Unterschiede lassen sich kaum durch eine Adjustierung in der Auswertung kontrollieren.

Eine weitere Herausforderung dieses Studiendesigns liegt in der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten der Nusinersen-Arme bereits abgeschlossener Studien. Für Auswertungen nicht randomisierter Studien für die Nutzenbewertung sind regelhaft nur Verfahren zur Confounderadjustierung sinnvoll, die unter Verwendung individueller Patientendaten durchgeführt werden. Dies zeigen auch die bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet SMA zu Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplom. Individuelle Patientendaten standen aus den Interventionsstudien zu Nusinersen in diesen Verfahren nicht systematisch zur Verfügung. Unabhängig von diesen methodischen Überlegungen decken die bereits verfügbaren Nusinersen-Studienarme lediglich einen Teil der relevanten Patientengruppen ab und darüber hinaus ist die Zahl der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering. Aufgrund der oben beschriebenen methodischen Erwägungen und wegen der begrenzten Daten zu Nusinersen ist der nicht randomisierte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien kein sinnvoller Ansatz für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Risdiplom im Vergleich zu Nusinersen. Vielmehr ist es notwendig, auch für Nusinersen Daten für diesen Vergleich zu erheben bzw. aus der Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu verwenden.

Der nicht randomisierte Vergleich von Risdiplom mit Nusinersen bzw. mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) vermeidet die methodischen Schwierigkeiten, die für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien genannt wurden.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten die oben genannten zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren vermieden werden. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam wird deshalb unter den Vorgaben von § 35a, Abs. 3 SGB V eine Studie mit einem nicht randomisierten Vergleich mit paralleler Kontrolle empfohlen.

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das SMARtCARE-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein. 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 anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung 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. Ob die Datenquelle für die von der EMA geforderte PAES erweitert werden kann und eine über die PAES hinausgehende vergleichende Registerstudie in dieser Datenquelle durchgeführt werden kann, ist unklar, da zu der PAES noch kein öffentlich verfügbares Studienprotokoll vorliegt.

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

Der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

Da es sich sowohl bei Risdiplam als auch bei Nusinersen um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt, wird für die Abd zu Risdiplam empfohlen Patientinnen und Patienten zur Beurteilung der motorischen Entwicklung bzw. des Erhalts der motorischen Funktion mindestens 36 Monate unter Therapie zu beobachten. Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ist zudem eine Zwischenanalyse nach 18 Monaten sinnvoll, da in diesen Patientenpopulationen gegebenenfalls bereits zu einem früheren Zeitpunkt ausreichend große Effekte beobachtet werden können. Ob eine darüber hinausgehende Beobachtung sinnvoll und erforderlich ist, kann unter Berücksichtigung der dann vorliegenden Ergebnisse und der eingeschlossenen Fallzahl überprüft werden.

Eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung unter Nutzung der Ergebnisse der Studien FIREFISH (zu Risdiplam) und ENDEAR (zu Nusinersen) bei SMA Typ I ergibt, dass etwa 125 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm (entspricht 65 Ereignissen) für diese Fragestellung benötigt werden.

Für Patientinnen und Patienten mit geringerem Schweregrad der Erkrankung ist primär die motorische Entwicklung relevant. Für eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis von Endpunkten der motorischen Entwicklung liegen keine ausreichenden Daten vor. Zudem

handelt es sich bei der SMA um ein dynamisches Therapiegebiet. Insbesondere ist durch ein Neugeborenencreening zukünftig eine Verschiebung des Diagnosezeitpunkts hin zu präsymptomatischer SMA zu erwarten. Es wird daher empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende anwendungsbegleitende Datenerhebung, z. B. hinsichtlich Fallzahl und Beobachtungsdauer, zu diskutieren. Die dafür notwendigen Verfahren sind im Studienprotokoll zu beschreiben.

#### *Auswertung der Daten*

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung sind im Rapid Report A19-43 beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplom gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem unter anderem die statistische Methodik, 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 relevanten Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Dies gilt auch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplom.

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Da unterschiedliche Methoden z. B. zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des konkreten Verfahrens beschrieben werden.

Nusinersen wurde einige Jahre vor Risdiplom zugelassen. Es ist offen, ob und wenn ja, welche Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Risdiplom mit Nusinersen behandelt wurden, im Falle einer früheren Verfügbarkeit von Risdiplom eher mit Risdiplom behandelt worden wären. Es ist daher sinnvoll, Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung von Daten zu Nusinersen, die vor der Zulassung von Risdiplom erhoben wurden, zu planen.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Register-Ergebnisse 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.

**Fazit**

Das Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Risdiplom hat folgende Komponenten:

*PICO*

Tabelle 1: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|   |   |
|---|---|
| P(opulation)  | Symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II   |
| I(ntervention)  | Risdiplom   |
| C(omparator)  | Nusinersen  |
| O(outcome)  | Mortalität<br>Todesfälle<br>Morbidität<br>motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung)<br>respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung)<br>bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung)<br>weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen)<br>Nebenwirkungen<br>unerwünschte Ereignisse<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |
| SMA: spinale Muskelatrophie; WHO: World Health Organization |   |

Tabelle 2: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|  |  |
|--|--|
| P(opulation)   | Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III  |
| I(ntervention)   | Risdiplom  |
| C(omparator)   | Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC   |
| O(outcome)   | Mortalität<br>Todesfälle<br>Morbidität<br>motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erhalt der motorischen Funktion )<br>respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung)<br>bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung)<br>weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen)<br>Nebenwirkungen<br>unerwünschte Ereignisse<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |
| BSC: Best supportive Care; SMA: spinale Muskelatrophie |  |

Tabelle 3: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|  |   |
|--|---|
| P(opulation)   | Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit bis 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens   |
| I(ntervention)   | Risdiplom   |
| C(omparator)   | Nusinersen  |
| O(outcome)   | Mortalität<br>Todesfälle<br>Morbidität<br>motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung)<br>respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung)<br>bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung)<br>weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen)<br>Nebenwirkungen<br>unerwünschte Ereignisse<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |
| SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization |   |

Tabelle 4: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|  |   |
|--|---|
| P(opulation)   | Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens   |
| I(ntervention)   | Risdiplom   |
| C(omparator)   | Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC  |
| O(outcome)   | Mortalität<br>Todesfälle<br>Morbidität<br>motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung)<br>respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung)<br>bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung)<br>weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen)<br>Nebenwirkungen<br>unerwünschte Ereignisse<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |
| BSC: Best supportive; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization |   |



**Art und Methodik der Datenerhebung**

- nicht randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Studie (parallele Kontrolle); Studienprotokoll und SAP mit Emulation der Zielstudie
- Durchführung der Studien in einem Indikationsregister, aktuell geeignet: SMARtCARE (Einbindung weiterer Register unter bestimmten Umständen möglich; dies sollte vom pU insbesondere für die Register geprüft werden, in denen die von der EMA beauftragte PAES zu Risdiplom durchgeführt werden soll)

**Dauer und Umfang der Datenerhebung**

- Dauer bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtung mindestens 36 Monate für alle Patientinnen und Patienten
  - für präsymptomatische Patientinnen und Patienten: zusätzlich Zwischenanalyse nach 18 Monaten
  - Überprüfung des Rekrutierungsverlaufs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
- Umfang bestimmt von den zu erhebenden Endpunkten und den erwarteten Effekten; Überprüfung der Annahmen zur Effektstärke im Rahmen von Zwischenanalysen

**Auswertung der Datenerhebung**

- Überprüfung der Annahmen für Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Verlauf der Erhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
  - ggf. fragestellungsbezogenen Anpassung der Planung
  - Definition von Abbruchkriterien im statistischen Analyseplan (fragestellungsbezogen)
- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität