

## **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 Roxaparvec beauftragt.

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

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvec 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 Roxaparvec 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 substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvec 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 Roxaparvec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Valoctocogen Roxaparvec
- 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 Roxaparovec teilgenommen haben (270-401) und einer Studie zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit von Valoctocogen Roxaparovec 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  $\geq 6$  Monate mit einer Faktor-VIII-Prophylaxetherapie behandelt wurden. In der Studie GENEr8-1 erhielten die Patienten anschließend eine 1-malige Infusion von  $6 \times 10^{13}$  Vektorgenomen pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht Valoctocogen Roxaparovec. 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 GENER8-3 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 Roxaparvec nach vorheriger prophylaktischer Kortikosteroid-Gabe.

Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich auch aus der Studie GENER8-3 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  $6 \times 10^{13}$  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 Hämophileregister (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 Roxaparvec. 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 (Einzel Erfassung). 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 Roxaparvec, 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec <sup>a</sup>
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate <sup>a</sup>
O(outcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtmortalität</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Blutungen</li> <li>- lebensbedrohliche Blutungen</li> <li>- Gelenkblutungen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern</li> <li>- thromboembolische Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Ergänzende Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</li> <li>▫ Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</li> </ul> </li> </ul>
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvec 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.</p>	

*Art und Methodik der Datenerhebung*

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Valoctocogen Roxaparvec 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Valoctocogen Roxaparvec 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 Roxaparvec) 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.