

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) Folgendes beschlossen:

- I. Es wird festgestellt, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten und dem G-BA zur Überprüfung übermittelten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan unzureichend umgesetzt sind. Folgende für erforderlich erachtete Anpassungen sind an dem Studienprotokoll (Version 1.0 (Original); 9. Oktober 2023) und dem statistischen Analyseplan (Version 1.0 (Original); 9. Oktober 2023) vorzunehmen:

1. Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

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

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

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

2. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte (PROs) und Gelenkfunktion

Die geplante Operationalisierung eines Responders als Patienten, die mindestens 2-mal eine Veränderung im Score um $\geq 15\%$ im Vergleich zur Baseline aufweisen, ist nicht sinnvoll interpretierbar.

Sofern Responderanalysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollen, sind aussagekräftige Responderanalysen, z. B. zu Beobachtungsende, festzulegen.

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

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

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

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

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

4. Datenquelle: Allgemein

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

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

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

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

5. Datenquelle: Vollständigkeit der Daten

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

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

6. Datenquelle: Source Data Verification

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

7. Datenquelle/Studiendesign: Confounder

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

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

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

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

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

8. Studiendesign: Fallzahlplanung

In den Studienunterlagen ist eine (vorläufige) Fallzahl zu benennen und in die Machbarkeitsprüfung einzubeziehen. Eine begründete Anpassung der (vorläufigen) Fallzahl kann im Rahmen der Interimsanalyse erfolgen.

Die im Zusammenhang mit den orientierenden Fallzahlschätzungen für verschiedene Blutungsendpunkte zitierten Angaben zur annualisierten Blutungsrate (ABR) im statistischen Analyseplan (SAP) und Studienprotokoll stimmen nicht mit der zitierten Quelle überein und sind entsprechend anzupassen.

9. Studiendesign: Abbruchkriterien

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

10. Studiendesign: Zwischenanalysen

Eine finale Fallzahlschätzung, sowie eine Vergeblichkeitsprüfung sind entsprechend der Angaben im Beschluss vom 12. Mai 2023 zum Zeitpunkt der 1. Zwischenanalyse durchzuführen. Dazu sollten jeweils Daten bis zu 4 Monate vor der jeweiligen Zwischenanalyse umfasst sein.

11. Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

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

12. Auswertung der Daten: Confounder-Adjustierung

In den Studienunterlagen ist zu hinterlegen, dass eine Confounderadjustierung auch im Falle einer ersten nicht-adjustierten (positiven) Prüfung der Balanciertheit der Behandlungsarme durchgeführt wird, um verbleibende Imbalancen auszugleichen.

Das gewählte Trimming-Verfahren für die Confounder-Adjustierung ist im Hinblick auf die Eignung für die Studie der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu begründen, z. B. anhand geeigneter Literatur.

Es ist festzulegen, wann bei den vorgesehenen Untersuchungen zur Überlappung von einer ausreichenden Überlappung ausgegangen wird.

Die Angaben bezüglich des Vorgehens bei der Wahl der Propensity-Score (PS)-Verfahren, über die Betrachtung der Balanciertheit, sind in den graphischen

Darstellungen und im Text der Studienunterlagen nicht deckungsgleich und daher zu vereinheitlichen.

Für die Hauptanalyse zur Confounderadjustierung ist eine geeignete Analysemethode, welche sich auf den Average Treatment Effect (ATE) bezieht (z.B. inverse probability of treatment weighting (IPTW)) zu hinterlegen.

Nach erfolgreicher Anwendung eines PS-Verfahrens ist eine detaillierte Beschreibung der Patientenpopulation, welche sich aus der Anwendung des jeweiligen PS-Verfahrens ergibt, einschließlich eines Abgleichs dieser Patientenpopulation mit der ursprünglichen Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich. In diesem Zusammenhang sind die Baselinecharakteristika für alle in die anwendungsbegleitende Datenerhebung eingeschlossenen Patienten gegenüberzustellen.

13. Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Vom pharmazeutischen Unternehmer ist zu ergänzen, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren.

Für alle erhobenen Endpunkte sind sinnvolle Ersetzungsstrategien für fehlende Werte darzulegen und die entsprechende Methodik zu präzisieren.

Der Umgang mit fehlenden Werten ist in den Studienunterlagen darzulegen.

14. Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze

Im Studienprotokoll und SAP ist unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Studiendesigns festzulegen, dass für die Auswertung und Ergebnisinterpretation der Daten eine verschobene Hypothesengrenze von 0,2 bis 0,5 in Abhängigkeit der Qualität der Datenerhebung und -auswertung herangezogen wird.

Zudem ist im Studienprotokoll und SAP ein Abschnitt zu ergänzen, welcher die Ergebnisinterpretation der Daten unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Studiendesigns und unter Verwendung einer entsprechenden verschobenen Hypothesengrenze (im Bereich zwischen 0,2 bis 0,5) thematisiert.

15. Auswertung der Daten: Endpunkte

In den Studienunterlagen sind genauere Angaben zur geplanten Teststatistik zu ergänzen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer beschriebenen Analyseverfahren können bei Endpunkten, bei denen nur wenige Ereignisse auftreten, zu verzerrten Effektschätzungen führen. Im SAP sind adäquate Analyseverfahren für diese mögliche Datensituation zu benennen.

16. Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

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

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers ist zur Vermeidung von Inkonsistenzen zu prüfen, ob der hier dargelegte Änderungsbedarf im Studienprotokoll zu entsprechenden Folgeänderungen im SAP führt und umgekehrt.

- II. Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 28. März 2024 vorzulegen.
- III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken