

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 1. Februar 2024

Inhalt

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan..... | 3 |
| 2.2 | Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans..... | 11 |
| 3. | Verfahrensablauf | 11 |

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.

Nach § 35a Absatz 3b Satz 10 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel § 60 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) überprüft der G-BA die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle achtzehn Monate.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In seiner Sitzung am 12. Mai 2023 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und an Auswertungen umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA mit Schreiben vom 12. Oktober 2023 fristgerecht Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan (SAP) übermittelt. Die Unterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft.

Auf Basis dieser Prüfung ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, 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 SAP unzureichend umgesetzt sind.

Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss und den zugehörigen Tragenden Gründen wird der erforderliche Anpassungsbedarf am Studienprotokoll (Version 1.0 (Original); 9. Oktober 2023) und dem statistischen Analyseplan (Version 1.0 (Original); 9. Oktober 2023) festgelegt und begründet.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

1. Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

Der pharmazeutische Unternehmer plant, nur den Einschluss der Patienten im Deutschen Hämophileregister (DHR) zu dokumentieren, da einige der Ein- und Ausschlusskriterien auch zukünftig nicht im DHR dokumentiert werden können. Dies ist nicht sachgerecht, alle Ein- und Ausschlusskriterien und Patientencharakteristika sind verpflichtend im DHR zu erfassen.

Aus den Studienunterlagen geht zudem nicht hervor, welche Patientencharakteristika zur Beschreibung der Population in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden sollen. Die Patientencharakteristika zur Beschreibung der Population sind in den Studienunterlagen entsprechend zu ergänzen und deren verpflichtende Erhebung im DHR sicherzustellen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer plant den Endpunkt Schmerz mit der Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF), die Gelenkfunktion mit dem Instrument Haemophilia Joint Health Score (HJHS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A) jeweils 2-mal jährlich zu erheben. Die Endpunkte Schmerz, Gelenkfunktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollen als Responderanalysen ausgewertet werden. Gemäß Angaben im Studienprotokoll gelten alle Patienten als Responder, die mindestens 2-mal eine Veränderung im Score um $\geq 15\%$ im Vergleich zur Baseline aufweisen. Diese Operationalisierung ist jedoch nicht sinnvoll interpretierbar. Sofern Responderanalysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollen, sind aussagekräftige Responderanalysen, z. B. zu Beobachtungsende, festzulegen.

In den Studienunterlagen sind für die PROs und die Gelenkfunktion Erhebungsintervalle von 6 Monaten ohne die Angabe von Toleranzfenstern beschrieben. Im Studienprotokoll sind daher geeignete Toleranzfenster, 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)

Anhand der Angaben in den Studienunterlagen bleibt unklar, auf Basis welcher Informationen die spezifischen UEs ausgewertet werden sollen bzw. wie die beschriebenen Daten zu den spezifischen UEs in das DHR eingegeben werden. Für die

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

Sofern die Auswertung zu den spezifischen UEs auf Basis der MedDRA (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) -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 (z. B. PT [bevorzugter Begriff] -Liste oder standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ]) in den Studienunterlagen zu ergänzen, die für das jeweilige spezifische UE relevant sind.

4. Datenquelle: Allgemein

Falls die Umsetzung der erforderlichen Änderungen im DHR nicht möglich ist, plant der pharmazeutische Unternehmer den G-BA zu kontaktieren und das Aufsetzen einer alternativen Datenplattform zu diskutieren. Ein Zeitrahmen für dieses potenzielle Vorgehen findet sich in den Studienunterlagen nicht, der pharmazeutische Unternehmer gibt jedoch an, in den Statusberichten 6 und 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung über den Stand der technischen Umsetzung der Änderungen im DHR zu berichten. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Auswahl der Datenquelle(n) ist vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung festzulegen. Zudem sind bei Nutzung des DHR als Datenquelle alle notwendigen Anpassungen für die Erhebung der erforderlichen Daten vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sicherzustellen. Dies ist in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

In den Studienunterlagen ist beschrieben, dass der pharmazeutische Unternehmer davon ausgeht, dass finanzielle Anreize die Anzahl der Patienten erhöhen. Es finden sich jedoch unterschiedliche Angaben darüber, ob lediglich die teilnehmenden Zentren oder ob auch die eingeschlossenen Patienten incentiviert werden sollen. Diese Angaben sind zu vereinheitlichen.

Gemäß Studienunterlagen sollen nur Behandlungszentren an der anwendungsbegleitenden Datenerhebung teilnehmen, in denen mindestens 10 Patienten mit Hämophilie B behandelt werden. Um den Einschluss einer ausreichenden Anzahl an Patienten so gut wie möglich zu gewährleisten, ist diese Einschränkung zu streichen.

5. Datenquelle: Vollständigkeit der Daten

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass einige Datenfelder zur Erhebung von Endpunkten und Confoundern im DHR bereits vorhanden sind, aber nicht oder nicht vollständig verpflichtend auszufüllen sind. Der pharmazeutische Unternehmer plant die Vollständigkeit der Dokumentation durch finanzielle Anreize zu erhöhen (*siehe Ziffer 4. Datenquelle: Allgemein*). Das ist nicht ausreichend. 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 anwendungsgeleitende Datenerhebung nur durch finanzielle Anreize erhöht werden soll.

6. Datenquelle: Source Data Verification

Ein Monitoringplan für die Source Data Verification (SDV) liegt nicht vor und wird gemäß Angaben in den Studienunterlagen nach Beauftragung einer Contract Research Organization (CRO) erstellt. 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

Zur Identifikation der für die vorliegende Fragestellung relevanten Confounder legt der pharmazeutische Unternehmer eine auf Basis einer systematischen Literatursuche erstellte Liste an potenziell relevanten Confoundern vor. Für die Literatursuche wurden Informationen aus Sekundärquellen extrahiert, die keine geeigneten Primärstudien in ausreichendem Umfang enthalten und auch die für die Bewertung der Confounder notwendige statistische Evidenz nicht berichten.

Daher sollte der pharmazeutische Unternehmer diese Liste 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) abgleichen und ggf. anpassen.

Zudem ist das Vorgehen zur Einschätzung der Confounder als wichtig, weniger wichtig oder nicht wichtig nicht sachgerecht, da für den Ausschluss der als nicht wichtig eingestuften potenziellen Confounder nicht immer eine Begründung vorliegt und das Vorgehen bezüglich des potenziellen Confounders Blutungsrate inhaltlich inkonsistent ist.

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. Die jeweiligen Begründungen sollten zudem nachvollziehbar beschrieben werden und über die stichwortartige Nennung einzelner Schlagworte hinausgehen. Das Fehlen ausreichender Evidenz für die Einstufung, ob es sich bei einem potenziellen Confounder um einen relevanten Confounder handelt, ist dabei keine ausreichende Begründung für den

Ausschluss dieses potenziellen Confounders. Die Vermutung einer starken Korrelation zwischen Komorbiditäten und dem Alter ist ebenfalls keine ausreichende Begründung.

Darüber hinaus bestehen Unterschiede zwischen den vom DHR und vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Confoundern, die in den Studienunterlagen diskutiert und begründet werden sollten. Der pharmazeutische Unternehmer benennt auch 4 Interaktionen der Confounder: Dosierung der Faktor-IX-Prophylaxe*ABR_12, Alter*Gelenkstatus, Gelenkstatus*Faktor-IX-Restaktivität sowie ABR_12*Faktor-IX-Restaktivität. Es bleibt jedoch unklar, ob die benannten 4 Interaktionen der Confounder in der Modellierung des Propensity Scores berücksichtigt werden. Dies muss in den Studienunterlagen hinterlegt 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

Der pharmazeutische Unternehmer plant alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, in die anwendungsbegleitende Datenerhebung einzuschließen ohne die Benennung einer konkreten Fallzahl. Das ist nicht sachgerecht, in den Studienunterlagen ist eine (vorläufige) Fallzahl zu benennen und in die Machbarkeitsprüfung einzubeziehen.

In den Studienunterlagen sind 2 Ansätze zur Fallzahlplanung beschrieben, die der pharmazeutische Unternehmer für verschiedene Blutungsendpunkte, jeweils operationalisiert als annualisierte Blutungsrate (ABR) durchführt. Für die Annahmen zur ABR in den Behandlungsarmen wird unter anderem auch der European Public Assessment Report (EPAR) für Etranacogen Dezaparvovec zitiert. Die Angaben im EPAR stimmen jedoch nicht mit den Angaben im SAP und Studienprotokoll überein, dies ist entsprechend anzupassen.

9. Studiendesign: Abbruchkriterien

In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben zu spezifischen Abbruchkriterien aufgrund von Vergeblichkeit, dies ist zu ergänzen. Änderungen an der anwendungsbegleitenden Datenerhebung müssen in Abstimmung mit dem G-BA erfolgen.

10. Studiendesign: Zwischenanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass sowohl die Fallzahlschätzung als auch die Vergeblichkeitsprüfung erst in der 2. Zwischenanalyse erfolgen kann, da diese aufgrund der verzögerten Datenverfügbarkeit zum Zeitpunkt der 1. Zwischenanalyse als nicht durchführbar erachtet werden. Dies ist nicht sachgerecht, da eine finale Fallzahlschätzung, sowie eine Vergeblichkeitsprüfung entsprechend der Angaben im Beschluss vom 12. Mai 2023 zum Zeitpunkt der 1. Zwischenanalyse durchzuführen sind. Es liegt in der Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers, Daten vorzulegen, die den vom G-

BA geforderten Zeitraum abdecken. Dazu sollten jeweils Daten bis zu 4 Monate vor der jeweiligen Zwischenanalyse umfasst sein.

11. Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer plant verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären, die sekundären als auch die UE-Endpunkte durchzuführen.

In der Literatur sind Verfahren beschrieben, wie mit der Situation umgegangen werden kann, wenn nicht in beiden Behandlungsgruppen zum Beobachtungsstart mit einer neuen Therapie begonnen wird, wie beispielsweise das Prevalent new User Design. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind entsprechende Sensitivitätsanalysen festzulegen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass fortlaufend während der Studie potenzielle zeitabhängige Confounder erhoben werden müssen.

12. Auswertung der Daten: Confounder-Adjustierung

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass eine erste Prüfung der Balanciertheit der Behandlungsarme ohne vorherige Adjustierung der Daten erfolgen soll. Hierfür soll die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) der Confounder berechnet werden. Wenn alle SMDs ihrem Betrage nach kleiner als 0,1 sind, ist aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers eine Confounderadjustierung und damit die Verwendung des Propensity Scores (PS) nicht notwendig. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da eine Confounderadjustierung auch in diesem Falle durchzuführen ist, um verbleibende Imbalancen auszugleichen. Bezüglich des genannten Trimming-Verfahrens in den Studienunterlagen begründet der pharmazeutische Unternehmer sein Vorgehen nicht, auch fehlen entsprechende Literaturverweise. Aus den Ergebnissen einer Studie von Stürmer et al.¹ geht hervor, dass andere Trimming-Verfahren zu weniger verzerrten Effektschätzungen führen. Das gewählte Trimming-Verfahren für die Confounder-Adjustierung ist im Hinblick auf die Eignung für die Studie der anwendungsbegleitenden Datenerhebung daher zu begründen, z. B. anhand geeigneter Literatur. Ein Kriterium, wann die Untersuchungen zu einer ausreichenden Überlappung führen, wird in den Studienunterlagen nicht genannt. Vielmehr wird beschrieben, dass die so erhaltene Analysepopulation stark von der Zielpopulation des G-BA abweichen kann. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Auch wenn es zurzeit noch keine etablierten Kriterien zur Einordnung der Überlappung gibt, ist in den Studienunterlagen festzulegen, zu wie viel Prozent eine Überlappung mindestens gewährleistet sein muss. Bezüglich des Vorgehens bei der Wahl der Propensity-Score (PS)-Verfahren, über die Betrachtung der Balanciertheit ist das skizzierte Vorgehen im Flussdiagramm nicht vollständig deckungsgleich mit den Angaben im Text. Die Angaben sind daher zu vereinheitlichen.

1 Stürmer T, Webster-Clark M, Lund JL et al. Propensity Score Weighting and Trimming Strategies for Reducing Variance and Bias of Treatment Effect Estimates: A Simulation Study. *Am J Epidemiol* 2021; 190(8): 1659-1670

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 muss entweder sorgfältig begründet werden, dass die resultierende Analysepopulation der ursprünglichen Zielpopulation in ausreichendem Maße entspricht; andernfalls muss beschrieben werden, auf welche Teilpopulation der Zielpopulation sich die Ergebnisse beziehen. Der pharmazeutische Unternehmer plant, eine deskriptive Beschreibung der Baselinecharakteristika pro Behandlungsarm der ausgeschlossenen bzw. in die Analysepopulation eingeschlossenen Patienten durchzuführen. Dieses Vorgehen ist nicht vollständig. Die Baselinecharakteristika sind für alle in die anwendungsbegleitende Datenerhebung eingeschlossenen Patienten gegenüberzustellen.

13. Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Es ist unklar, ob für fehlende Monatsangaben eine Ersetzung geplant ist und welche Auswirkungen das jeweilige Vorgehen hat. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist daher zu ergänzen, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren.

Bezüglich des Umgangs mit fehlenden Daten gibt der pharmazeutische Unternehmer an, für die Confounder-Variablen multiple Imputation durchführen zu wollen, sofern mehr als 5 % fehlende Werte vorliegen. Geplant ist eine multiple Imputation mittels Chained Equations. Die beschriebene Methode ist prinzipiell geeignet, jedoch ergibt sich aus der Darstellung nicht, wie die multiple Imputation konkret mit der Schätzung der PS und der nachfolgenden Effektschätzung für die Endpunkte zusammengebracht werden soll. Dies betrifft die Einschätzung der Balanciertheit und der Überlappung sowie die Modellauswahl zum PS-Verfahren. Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität plant der pharmazeutische Unternehmer unterschiedliche Ersetzungsstrategien. Es ist jedoch nicht ersichtlich, ab welchem Anteil an fehlenden Werten eine Ersetzung als nicht mehr sinnvoll angesehen wird sowie die daraus resultierenden Konsequenzen. Für alle erhobenen Endpunkte sind daher sinnvolle Ersetzungsstrategien für fehlende Werte darzulegen und die entsprechende Methodik zu präspezifizieren. Für UE-Endpunkte ist keine Ersetzungsstrategie vorgesehen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, auch für die UE-Endpunkte sind Ersetzungsstrategien zu benennen.

14. Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze

Der anzunehmende Effekt zwischen Etranacogen Dezaparvovec und dem Komparator setzt sich aus dem wahren Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen sowie der durch das nicht randomisierte Studiendesign bedingten Verzerrung zusammen. Aufgrund unbekannter Confounder kann erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Die konkrete

Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten. Für die Auswertung der gewonnenen Daten ist daher zwingend festzulegen, dass eine verschobene Hypothesengrenze von 0,2 bis 0,5 in Abhängigkeit der Qualität der Datenerhebung und -auswertung berücksichtigt wird. Darüber hinaus ergibt sich die Aussagekraft der im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten durch die Qualität der Daten im Einzelfall, beispielweise durch das Wissen über relevante Confounder. Im Studienprotokoll und SAP ist daher 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

Bei einigen Endpunkten, z. B. lebensbedrohlichen Blutungen, Gesamtüberleben und spezifischen UEs, ist davon auszugehen, dass nur wenige Ereignisse auftreten. 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.

Insgesamt fehlen genauere Angaben zur geplanten Teststatistik. Diese sind zu ergänzen.

16. Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

Laut Angabe in den Studienunterlagen sind Subgruppenanalysen für die Faktoren Alter, Geschlecht, Dosierung (Intensität der Prophylaxe) 12 Monate vor Studieneinschluss, Gelenkstatus, ABR 12 Monate vor Studieneinschluss, Faktor-IX-Restaktivität bei Studieneinschluss und Adeno-assoziiertes-Virus-vom-Serotyp-5(AAV5)-Antikörpertiter bei Studieneinschluss geplant. Sowohl für den Gelenkstatus als auch für die ABR 12 Monate vor Studieneinschluss gibt der pharmazeutische Unternehmer als Trennwert den Median zu Baseline der eingeschlossenen Patientenpopulation an. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, es 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.

Zusätzlich zu den verpflichtend umzusetzenden Anpassungen spricht der G-BA nachfolgend genannte Empfehlungen für eine darüberhinausgehende Anpassung des Studienprotokolls und des SAP aus:

1. Fragestellung gemäß PICO: Outcome (Unerwünschte Ereignisse)

In den Studienunterlagen ist neben der Erhebung der vom G-BA geforderten UE-Endpunkte auch die Gesamtrate von UEs jeglicher Schweregrade vorgesehen. Da die Ergebnisse auf Basis aller UEs in der Regel nicht interpretierbar sind, wird empfohlen, auf die Erhebung zu verzichten.

Des Weiteren plant der pharmazeutische Unternehmer für die UE-Endpunkte neben der Auswertung der Gesamtraten auch die Auswertung nach Systemorganklasse (SOC) / PT. Unter Abwägung von Aufwand und Aussagekraft für die AbD wird eine Auswertung für die UE-Endpunkte nach SOC / PT nicht empfohlen.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, alle UE-Endpunkte von einem Auftragsforschungsinstitut (CRO) mittels MedDRA codieren zu lassen. Dies ist für die spezifischen UEs ideal, wird jedoch für alle SUEs (und UEs) nicht empfohlen.

2. Datenquelle: Meldezeitpunkte

Es wird empfohlen, die Dokumentation der erhobenen Daten möglichst für alle Patienten einheitlich direkt im Anschluss an die jeweilige Visite durchzuführen, um Meldeverzögerungen zu vermeiden, und dies entsprechend in den Studienunterlagen festzulegen.

3. Studiendesign: Zuordnung zu den Behandlungsgruppen

Das geplante Vorgehen bezüglich der Zuordnung zu den Behandlungsgruppen gemäß Abbildung 1 im Studienprotokoll und SAP und der zugehörigen Beschreibung ist sachgerecht. An einigen Stellen in den Studienunterlagen ist jedoch die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen bei einem Wechsel im Verlauf der Beobachtung von der Vergleichstherapie auf Etranacogen Dezaparvovec abweichend beschrieben. Es wird empfohlen, die abweichenden Beschreibungen anzupassen.

4. Auswertung der Daten: Confounder-Adjustierung (PS-Modell)

Sollte das PS-Modell nicht konvergieren, plant der pharmazeutische Unternehmer eine Logistische-Ridge-Regression zu verwenden. Sofern das PS-Modell weiterhin nicht konvergiert, ist die Durchführung von naiven Vergleichen geplant. Es wird empfohlen zu ergänzen, welche Auswirkungen dies auf die Interpretation der Ergebnisse hat.

5. Auswertung der Daten: MMRM-Modell

Für stetige Daten plant der pharmazeutische Unternehmer neben der Auswertung über Responderanalysen auch Analysen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) durchzuführen. Es wird empfohlen, eine Beschreibung der Kovariablen und die Definition für Hedges' g zu ergänzen.

6. Auswertung der Daten: Vorher-Nachher-Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer plant im Rahmen von Sensitivitätsanalysen Vorher-Nachher-Vergleiche. Hierbei ist zu beachten, dass bei einem Vorher-Nachher-Vergleich u.a. aufgrund methodischer Limitationen Unsicherheiten darüber bestehen, ob die beobachteten Effekte nach Wechsel der Therapie tatsächlich auf die Intervention oder

auf andere patientenindividuelle Faktoren zurückzuführen sind. Daher lassen sich Ergebnisse eines Vorher-Nachher-Vergleichs nicht valide interpretieren. Vorher-Nachher-Vergleiche werden für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend nicht empfohlen.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Unter Berücksichtigung der im vorliegenden Fall erforderlichen Umsetzungszeit für die Anpassung der Datenquelle sind das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP dem G-BA bis zum 28. März 2024 vorzulegen.

Bei der Einreichung der überarbeiteten Version des SAP und Studienprotokolls ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass die durchgeführten Änderungen vollständig und eindeutig nachvollzogen werden können. Hierfür ist regelhaft eine Version der Dokumente einzureichen, in der die Änderungen im Detail gekennzeichnet wurden, sowie eine aktuelle Version der Dokumente ohne Kenntlichmachung der Änderungen. Änderungen, welche sich nicht aus dem im vorliegenden Beschluss und den Tragenden Gründen dargelegten Anpassungsbedarf ergeben, sind gesondert zu begründen.

3. Verfahrensablauf

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec gemäß den Angaben im Beschluss vom 12. Mai 2023 umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie einen SAP übermittelt. Die Unterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des IQWiG geprüft.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG AbD und im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 1.0 (Original); 9. Oktober 2023) und dem statistischen Analyseplan (Version 1.0 (Original); 9. Oktober 2023) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|----------------|-----------------------------------|---|
| AG AbD | 5. Januar 2024 15. Januar 2024 | Beratung zum Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) |

| | | |
|--------------------------------|-----------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Januar 2024 | Beratung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP |
| Plenum | 1. Februar 2024 | Beschlussfassung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP |

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken