

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) –Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und von Zwischenanalysen

Vom 2. Juli 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan	2
2.2	Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans	5
3.	Verfahrensablauf.....	5

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 die Auswertung der gewonnenen Daten umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA zum 2. März 2026 fristgerecht die überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 4.0 vom 27. Februar 2026) übermittelt. Die Studienunterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft.

Es wird festgestellt, dass der pharmazeutische Unternehmer die im Feststellungsbeschluss vom 18. Juli 2024 genannten Auflagen für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) und von Auswertungen in den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 4.0 vom 27. Februar 2026) nicht vollständig umgesetzt hat. An den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des SAP, sowie aus der Prüfung des Vorgehens im Rahmen der 1. Zwischenanalyse ergibt sich zudem weiterer Anpassungsbedarf. Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss werden die weiteren für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll und dem SAP (Version 4.0 vom 27. Februar 2026) festgelegt und begründet.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

- a) Interpretation der Daten: Confounder

Bei der Einstufung von Confoundern als „nicht wichtig“ werden in den vorliegenden Studienunterlagen weiterhin teilweise Ausschlussgründe genannt, die als nicht

sachgerechte Begründung für den Ausschluss eines potenziell relevanten Confounders erachtet werden (Vorliegen unzureichender Evidenz). Der Ausschluss von potenziell relevanten Confoundern ist in den Studienunterlagen inhaltlich zu begründen. Die fehlende Erhebung von als relevant eingestuften Confoundern (bei fehlendem adäquatem Ausschlussgrund) ist in den Studienunterlagen als Unsicherheit zu adressieren und die Berücksichtigung bei der Ergebnisinterpretation zu beschreiben.

b) Studiendesign: Abbruchkriterien

Der pharmazeutische Unternehmer hat entsprechend der Auflage des G-BA Kriterien für den Studienabbruch definiert, jedoch kann aufgrund von Unklarheiten keine abschließende Beurteilung vorgenommen werden. Das Kriterium 1 muss dahin gehend präzisiert werden, wie mit der Studie verfahren wird, wenn das Kriterium nicht erfüllt ist. Es ist zudem unklar, wie die erwarteten Patientenzahlen zum Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse konkret berechnet werden sollen. Daher kann auch das 2. Kriterium nicht abschließend beurteilt werden. Zudem fehlt für das Kriterium von 75 % eine Begründung. Es ist anzumerken, dass Kriterium 1 nicht für alle Endpunkte gleichermaßen von Relevanz ist, was bei der Entscheidung zum Studienabbruch entsprechend berücksichtigt werden muss. Die Kriterien für den Studienabbruch sind daher entsprechend zu überarbeiten.

Änderungen, die über die Auflagen im Feststellungsbeschluss vom 18. Juli 2024 hinausgehen

c) Beobachtungsstart für die Endpunkte Blutungen und Faktor-IX-Infusionen:

Abweichend von den vorherigen Versionen wurde in den aktuellen Studienunterlagen der Beobachtungsstart für die Endpunkte zu Blutungen und Faktor-IX-Infusionen im Interventionsarm auf Tag 21 nach der Infusion von Etranacogen Dezaparvec verschoben. Für den Vergleichsarm wurde in den Studienunterlagen keine Anpassung vorgenommen, sodass die Beobachtung dieser Endpunkte im Vergleichsarm, wie ursprünglich für beide Behandlungsgruppen geplant, ab dem Indexdatum erfolgt. Es muss jedoch sichergestellt sein, dass Auswertungen für beide Behandlungsarme einheitlich ab dem Indexdatum durchgeführt werden. Die Verschiebung des Beobachtungsstarts für die Endpunkte zu Blutungen und Faktor-IX-Infusionen im Interventionsarm auf Tag 21 nach der Infusion von Etranacogen Dezaparvec ist daher rückgängig zu machen.

d) Operationalisierung der Responderanalysen bei den patientenberichteten Endpunkten und der Gelenkfunktion:

In der vorherigen Version der Studienunterlagen (Version 3.0 vom 23. Mai 2024) wurde die erfolgte Anpassung der Operationalisierung der Responderanalysen bei den patientenberichteten Endpunkten und der Gelenkfunktion als sachgerecht eingeschätzt. In der vorliegenden Version der Studienunterlagen (Version 4.0 vom 27. Februar 2026) ist jedoch teilweise noch die ursprüngliche, nicht sinnvoll interpretierbare Operationalisierung eines Responders enthalten (ein Patient, der mindestens 2-mal eine Veränderung im Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline aufweist). Passagen, die noch die ursprüngliche Responderdefinition enthalten, sind entsprechend zu überarbeiten.

e) Auswertung der Nebenwirkungen:

Im Gegensatz zur Studienplanung macht der pharmazeutische Unternehmer im Bericht zur 1. Zwischenanalyse im Methodikteil keine Angaben zur Erhebung und Auswertung von spezifischen unerwünschten Ereignissen (UEs) (Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern, thromboembolische Ereignisse, symptomatische Leberschäden, maligne Neubildungen). Das Fehlen der spezifischen UEs wird nicht begründet. Die Erhebung und Auswertung der Nebenwirkungen muss jedoch für die folgenden Zwischenanalysen sowie die erneute Nutzenbewertung wie im Beschluss des G-BA gefordert und in den Studienunterlagen geplant erfolgen (Gesamtrate der SUEs und spezifische UEs mit Angabe des jeweiligen Schweregrads).

f) Darstellung von präspezifizierten Patientencharakteristika:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die 1. Zwischenanalyse nicht zu allen in den Studienunterlagen spezifizierten Patientencharakteristika Angaben vorgelegt. Zwar sind alle Patientencharakteristika bei der Beschreibung der Methodik aufgeführt, bei der Charakterisierung der derzeit eingeschlossenen Patienten fehlen allerdings Angaben beispielsweise zu „Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte“ sowie „bekannte fortgeschrittene Leberfibrose oder Zirrhose“. Es ist unklar, wieso diese Charakteristika, deren Vorhandensein zum Ausschluss aus der Studie führt, nicht dargestellt werden, zumal diese vom Datensatz des DHR umfasst sind. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die einzelnen Ein- und Ausschlusskriterien der AbD nicht vollständig im DHR erfasst werden können, sondern lediglich mit einem Feld die Erfüllung der Einschlusskriterien und Nichterfüllung der Ausschlusskriterien dokumentiert wird, sind mindestens diejenigen Ein- und Ausschlusskriterien, die einzeln erfasst werden können, für die folgenden Zwischenanalysen sowie die erneute Nutzenbewertung darzustellen.

Zusätzlich zu den als Auflagen verpflichtend umzusetzenden Anpassungen spricht der G-BA nachfolgend genannte Empfehlungen für eine darüber hinausgehende Anpassung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans aus:

1. Es wird empfohlen die Rekrutierung bis 6 Monate vor dem finalen Datenschnitt fortzuführen und alle eingeschlossenen Patienten in die Analyse einzuschließen. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, die nur Patienten mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 3 Jahren umfassen, um eine Aussage zur Nachhaltigkeit der Effekte treffen zu können.
2. Sofern ein Datenschnitt unabhängig von dem nur 1-mal jährlich erfolgenden Datenschnitt im DHR zum Jahresende nicht möglich ist, wird empfohlen, die Zeitpunkte der Datenschnitte für die 2. Zwischenanalyse, sowie die erneute Nutzenbewertung jeweils auf das Jahresende zu legen: Für die geänderte Frist der 2. Zwischenanalyse am 30. April 2028 wird daher der 31. Dezember 2027 als Zeitpunkt für den Datenschnitt empfohlen; für die geänderte Frist der erneuten Nutzenbewertung am 1. Juli 2030 wird als Zeitpunkt für den Datenschnitt entsprechend der 31. Dezember 2029 empfohlen.
3. Im Bericht zur 1. Zwischenanalyse bezieht sich die rohe jährliche Blutungsrate auf 1 Patientenjahr, während in der dazugehörigen Fußnote fälschlicherweise angegeben

wird, dass sich die Angaben auf 1000 Patientenjahre beziehen. Für die folgenden Zwischenanalysen wird empfohlen, auf die entsprechende Fußnote zu verzichten.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA zur Überprüfung zum 30. April 2028 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 Dezaparovec gemäß den Angaben im Beschluss vom 6. Juni 2024 umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA überarbeitete 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 2. Juli 2026 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls und des SAP (Version 4.0 vom 27. Februar 2026) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	18. Mai 2026 4. Juni 2026 15. Juni 2026	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP) und der Zwischenanalyse
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2026	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP) und der Zwischenanalyse
Plenum	2. Juli 2026	Beschlussfassung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP) und der Zwischenanalyse

Berlin, den 2. Juli 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk