

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):
Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A) –
Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 21. September 2023

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.....	20
3.	Verfahrensablauf	20

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 2. Februar 2023 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec (Val-Rox) gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA mit Schreiben vom 30. Juni 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); 29. Juni 2023) und SAP (Version 1.0 (Original); 29. Juni 2023) festgelegt und begründet.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

1. Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

Entsprechend der Fachinformation zu Val-Rox besteht eine Gegenanzeige für die Behandlung bei aktiven Infektionen, entweder akut oder unkontrolliert chronisch oder bei Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose. Um die Positivität der in die anwendungsbegleitende Datenerhebung eingeschlossenen Patientenpopulationen zu gewährleisten, sind die Ausschlusskriterien dahingehend anzupassen.

2. Fragestellung gemäß PICO: Outcome

Der pharmazeutische Unternehmer plant die Erhebung der Endpunkte zu den Blutungen im Val-Rox-Arm ab fünf Wochen nach Verabreichung der Intervention, drei Tage nach der letzten Routine Faktor-VIII-Prophylaxe oder 27 Wochen nach der letzten Emicizumab-Prophylaxe zu beginnen, je nachdem, welches dieser Ereignisse als Letztes auftritt. Dagegen beginnt für den Vergleichsarm die Erhebung mit dem Indexdatum. Dies ist nicht sachgerecht, da der erste Zeitraum nach der Gabe von Val-Rox Teil der Behandlungsstrategie ist.

Im Studienprotokoll ist daher festzulegen, dass die Erhebung aller relevanten Endpunkte in beiden Studienarmen ab dem Indexdatum erfolgt.

3. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Mortalität

Der pharmazeutische Unternehmer plant die Mortalität über die Sicherheitsendpunkte zu erheben. In Tabelle 8 des Studienprotokolls ist das Gesamtüberleben jedoch nicht als Teil der Sicherheitsendpunkte aufgelistet. Dies ist zu ergänzen.

4. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Blutungen

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass der Anlass einer Bedarfsbehandlung anhand der Datenfelder im Deutschen Hämophileregister (DHR) wie folgt spezifiziert werden soll: Verdacht auf Blutung, spontane Blutung sowie unbekannter Grund. Sofern es sich bei dem Anlass einer Bedarfsbehandlung um eine schwere oder lebensbedrohliche Blutung handelt, erscheint es jedoch nicht plausibel, als Anlass „Verdacht einer Blutung“ oder „unbekannter Grund“ anzugeben. Der Anlass einer Bedarfsbehandlung ist im Falle von schweren und lebensbedrohlichen Blutungen soweit möglich konkreter zu erheben, unter anderem durch Hinzunahme des Datenfeldes „traumatische Blutungen“. Die Auswahl der Angaben „Verdacht auf Blutung“ und „unbekannter Grund“ sind für diesen Fall zu streichen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Studienprotokoll nicht dar, wie schwere Blutungen und lebensbedrohliche Blutungen operationalisiert werden. Wichtig für eine

vollständige und möglichst unverzerrte Dokumentation von Blutungsereignissen ist eine einheitliche, eindeutige und möglichst objektive Definition dieser Ereignisse. Im Studienprotokoll sind die Kriterien für schwere Blutungen und lebensbedrohliche Blutungen präzise zu beschreiben.

Laut Gesamtdatensatz kann im DHR derzeit unter anderem der Schweregrad einer Blutung als leicht, schwer, lebensbedrohlich oder unbekannt angegeben werden. Es finden sich jedoch weder im Gesamtdatensatz noch im Handbuch des DHR genaue Kriterien, wann eine Blutung als schwer einzustufen ist. Es besteht deshalb das Risiko, dass in den einzelnen Zentren generell oder für individuelle Patienten unterschiedliche Definitionen angewendet werden. Wenn die bestehenden Datenfelder für die Blutungsereignisse genutzt werden sollen, ist es für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im DHR erforderlich, diese mit klaren Definitionen zu versehen und sicher zu stellen, dass die Daten entsprechend dieser Definition erhoben werden.

5. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Gelenkfunktion

Im Studienprotokoll finden sich uneinheitliche Angaben zur Häufigkeit der Erhebung der Gelenkfunktion (1- bis 2-mal jährlich). Die Angaben im Studienprotokoll sind zu vereinheitlichen. Eine Erhebung 1-mal jährlich wird als ausreichend bewertet.

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

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass er davon ausgeht, dass die Patienten alle sechs Monate zur Visite kommen und plant die patientenberichteten Endpunkte (PROs) und die Gelenkfunktion jeweils an diesen Visiten zu erheben. Die Erhebung legt er daher zu Baseline und zu den Monaten 6, 12, 18, 24, 30 und 36 mit einem Toleranzfenster von ± 3 Monaten für jeden Erhebungszeitpunkt nach Baseline fest. Dieses Vorgehen ist nicht geeignet, da die Erhebungszeitpunkte durch die Wahl der Toleranzfenster aneinandergrenzen. Dies hätte beispielsweise bei den Auswertungen über ein gemischtes Modell für Messwiederholungen (Mixed model repeated measures (MMRM)) Konsequenzen, bei dem die Werte ohne Berücksichtigung des eigentlichen Erhebungsdatums den geplanten Zeitpunkten zugeordnet werden, obwohl diese ggf. direkt aneinandergrenzen. Im Studienprotokoll sind daher geeignete Toleranzfenster für die Erhebung der PROs und der Gelenkfunktion, welche nicht aneinandergrenzen, festzulegen. Für die Erhebung der PROs sowie der Gelenkfunktion könnte der pU auch eine Erhebung durch ein externes Zentrum prüfen. Durch diese Vorgehensweise wäre die Erhebung der PROs nicht an die Zahl der Visiten gebunden.

Es sind darüber hinaus geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll zur Vermeidung fehlender Werte zu beschreiben.

7. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, unerwünschte Ereignisse (UE)

Laut Studienprotokoll sollen bezogen auf die schwerwiegenden UE (SUE) nur diejenigen Ereignisse in die Analyse eingehen, die im Zusammenhang mit der Behandlung der Hämophilie auftreten. Dies entspricht nicht der Anforderung des G-BA, nach der alle Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen, im Rahmen der Operationalisierung des Endpunktes SUE erhoben und ausgewertet werden sollen. Dies ist anzupassen.

Für die spezifischen UE ist die Angabe des Schweregrades nicht vorgesehen. Dies entspricht nicht der Anforderung des G-BA, nach der auch bei spezifischen UE sofern angezeigt die Angabe des jeweiligen Schweregrades erforderlich ist. Neben der Erfassung der jeweiligen Gesamtraten ist im Studienprotokoll daher auch die Erfassung der Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen, bei den spezifischen UE festzulegen.

Auch für die thromboembolischen Ereignisse sollen laut vorgelegtem Studienprotokoll nur diejenigen Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Behandlung der Hämophilie auftreten, in die Analysen eingehen. Dies ist nicht sachgerecht, erforderlich ist die Auswertung aller thromboembolischer Ereignisse.

Im Studienprotokoll ist geplant, das spezifische UE „schwere Leberschäden“, operationalisiert als Leberversagen oder Zirrhose, zu erheben. Im statistischen Analyseplan wird die Operationalisierung dahin gehend präzisiert, dass Leberversagen, Leberfibrose und Leberzirrhose anhand der Child-Pugh-Kriterien A, B und C erhoben werden. Die Operationalisierung des spezifische UE „schwere Leberschäden“ ist dahingehend zu prüfen, dass die Erfassung von symptomatischen Leberschäden, die nicht allein auf Laborparametern beruhen, sichergestellt ist.

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass es bei dem spezifischen UE „maligne Neubildungen“ durch die derzeitige Erhebung als Freitext im DHR zu Unterschieden in der Erhebungspraxis zwischen den Zentren kommen kann. Für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im DHR ist sicherzustellen, dass das spezifische UE einheitlich dokumentiert wird. Entsprechende Maßnahmen bzw. Definitionen diesbezüglich sind im Studienprotokoll darzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer plant die Patienten nach einem Behandlungswechsel für die Auswertung der UE zu zensieren. Die Erforderlichkeit einer erneuten Faktor-VIII-Therapie nach der Behandlung mit Val-Rox stellt aus Sicht des G-BA keinen klassischen Behandlungswechsel dar. Der gentherapeutische Wirkmechanismus von Val-Rox führt dazu, dass die Behandlung nach Einmalgabe nicht abgebrochen werden kann, da durch die Adeno-assoziierte Viren (AAV5) eine funktionsfähige Kopie des Faktor-VIII-Gens in

spezifische Leberzellen transfeziert und anschließend in diesen Zellen translatiert wird. Zudem haben die Patienten bereits vor der Behandlung mit Val-Rox in der Regel über einen längeren Zeitraum eine Faktor-VIII-Therapie erhalten. Für die Beurteilung des langfristigen Nutzens und Schadens von Val-Rox werden daher auch die Nebenwirkungen im Interventionsarm, welche bei Erfordernis einer erneuten Faktor-VIII-Behandlung entstehen können, als relevant erachtet. Für die Patienten im Interventionsarm ist daher eine Erhebung der UE bis zum Studienende erforderlich. Für Patienten, welche im Studienverlauf auf eine Behandlung mit Val-Rox wechseln und eine ausreichend lange Beobachtungszeit bezogen auf die Gentherapie aufweisen, soll die Zuordnung zum Interventionsarm erfolgen. Auch für diese Patienten muss die UE-Erhebung bis zum Studienende durchgeführt werden.

Patienten, welche im Studienverlauf auf eine Behandlung mit Val-Rox wechseln und keine ausreichend lange Beobachtungszeit bezogen auf die Gentherapie aufweisen, sollen dem Vergleichsarm zugeordnet werden. Im Rahmen der regulatorischen Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung müssen für Val-Rox auch weitere Daten zur Langzeitsicherheit erhoben werden. Daher wird es auch für diejenigen Patienten, die im Vergleichsarm bezogen auf die Beobachtungsdauer spät auf eine Behandlung mit Val-Rox wechseln, als verhältnismäßig angesehen, die UE bis zum Studienende zu erheben und somit eine Ungleichbehandlung zwischen den Studienarmen zu vermeiden.

Im Fazit ist im Studienprotokoll festzulegen, dass die Endpunkte zu den Nebenwirkungen in beiden Studienarmen bis zum Studienende erhoben werden. Bezüglich der Auswertung der UE wird auf die untenstehenden Ausführungen zur Auswertung der UE-Daten (Ziffer 31) verwiesen.

8. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, ergänzende Informationen

Der Endpunkt „Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer prophylaktischen Behandlung“ wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Val-Rox-Arm operationalisiert als vier Dosen von Emicizumab oder 18 Dosen eines Faktorpräparats mit verlängerter Halbwertszeit oder 24 Dosen eines Faktorpräparats mit normaler Halbwertszeit. Dies entspricht nicht der Anforderung des G-BA, nach der die Wiederaufnahme jeglicher prophylaktischer Behandlungen zu dokumentieren und in der Nutzenbewertung darzustellen ist.

9. Datenquelle/Studiendesign: Allgemein

Im Studienprotokoll und SAP beschreibt der pharmazeutische Unternehmer an verschiedenen Stellen, dass er Definitionen, Operationalisierungen (z.B. von Endpunkten oder Confoundern) oder Auswertungen erst anhand der beobachteten Daten oder im Verlauf der anwendungsbegleitenden Datenerhebung festlegen will. Dieses Vorgehen ist für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht geeignet. Alle

relevanten zu erhebenden Daten und zugehörige Auswertungen müssen vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung a priori festgelegt und im Studienprotokoll und SAP beschrieben werden.

10. Datenquelle: Erhebung von Baselinedaten

Der pharmazeutische Unternehmer möchte die Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Patientencharakteristika beurteilen, welche bei Aufnahme des Patienten in das DHR dokumentiert wurden. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da so nur Patienten in die anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können, für die bereits ein Einverständnis zur Einzelmeldung im DHR vorliegt. Zudem kann nicht sichergestellt werden, dass die Patientencharakteristika zum Indexdatum aktuell sind (z.B. Leberstatus, Hemmkörper).

Es muss daher im Studienprotokoll festgelegt werden, dass alle Ein- und Ausschlusskriterien mit eindeutiger Operationalisierung zum Indexdatum erhoben werden.

Für Patienten, die im Verlauf der Studie auf eine Behandlung mit Val-Rox wechseln und aufgrund einer ausreichend langen Beobachtungszeit unter der Gentherapie dem Interventionsarm zugeordnet werden, ist eine erneute Erhebung der Baselinecharakteristika zum Zeitpunkt der Applikation von Val-Rox erforderlich, um eine sachgerechte Auswertung dieser Patienten im Interventionsarm zu gewährleisten.

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Studienprotokoll zudem, dass er zur Erhebung der Baselinedaten nur auf Patienten zugreifen möchte, für die bereits seit mindestens 12 Monaten Daten im DHR dokumentiert sind. Hierdurch würden in die anwendungsbegleitende Datenerhebung ausschließlich Patienten einbezogen, für die bereits 12 Monate vor Einschluss in die Datenerhebung eine Zustimmung zur Einzelmeldung vorlag. Diese Einschränkung wird zur Sicherstellung einer ausreichenden Rekrutierung der Patienten mit Einzelmeldung für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nicht als sachgerecht erachtet und ist daher zu streichen.

Der pharmazeutische Unternehmer plant das Alter in 5-Jahres Kategorien darzustellen. Dies ist nicht sachgerecht. Im Studienprotokoll ist festzulegen, dass das Alter der Patienten eindeutig erhoben wird.

Für die geplanten Sensitivitätsanalysen zum AAV5-Status muss in der verwendeten Datenquelle der Virustyp, gegen den Antikörper vorliegen erfasst werden. Zudem ist sicherzustellen, dass der AAV5-Status sofern erhoben, für die Patienten beider Studienarme erfasst wird. Dies ist im Studienprotokoll zu spezifizieren.

11. Datenquelle: Definitionen und Operationalisierung

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Studienprotokoll, dass er die Definition der zu erhebenden Variablen anhand der Rohdaten der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Studienverlauf verfeinern möchte. Dieses Vorgehen ist für die

Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht geeignet, da wie bereits unter Ziffer 9) aufgeführt, alle zu erhebenden Daten mit ihrer entsprechenden Operationalisierung prädefiniert und im Studienprotokoll bzw. SAP beschrieben werden müssen.

Für die Operationalisierung, sind wo möglich Standard-Klassifikationen zu nutzen, um eine einheitliche Codierung der Daten zu gewährleisten. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass z. B. Angaben zu Komorbiditäten als Freitext erfasst werden und merkt selbst an, dass dies dazu führen kann, dass die Daten zu Komorbiditäten nicht sinnvoll ausgewertet werden können.

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Operationalisierung bzw. Definition der zu erhebenden Daten so festzulegen, dass zu allen relevanten Patientencharakteristika bzw. Confoundern sowie Endpunkten verwertbare Daten aus der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorliegen.

Derzeit sind die im SAP beschriebenen Datenfelder im DHR noch nicht etabliert. Die Erhebung der erforderlichen Daten muss vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der gewählten Datenquelle sichergestellt sein.

12. Datenquelle: Confounder

Der pU beschreibt in Anhang 2 zum Studienprotokoll, dass er relevante Confounder auf Basis der Patientencharakteristika der 1-armigen Beobachtungsstudie 270-902 sowie der 1-armigen Studie 270-301 identifiziert. Für die Auswahl potenziell relevanter Confounder bindet er klinische Sachverständige ein. Die Durchführung einer systematischen Literaturrecherche plant der pharmazeutische Unternehmer erst zur Zwischenanalyse nach 18 Monaten. Die dann identifizierten relevanten Confounder plant der pharmazeutische Unternehmer mit den erhobenen Variablen im DHR abzugleichen. Darüber hinaus plant der pharmazeutische Unternehmer sich bei der Literaturrecherche vor allem auf in Deutschland erhobene Daten zu fokussieren.

Durch das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht sichergestellt, dass eine ausreichend vollständige Liste an potenziell relevanten Confoundern zu Studienbeginn identifiziert wird. Es ist nicht bekannt, wie die 14 potenziellen Confounder für die beiden Studien 270-902 und 270-301 identifiziert wurden und ob diese auf einer systematischen Recherche unter Einbindung von Fach-Experten beruhen.

Der pharmazeutische Unternehmer selektiert aus der Liste von 14 potenziellen Confounder erstmal solche, die in der Studienpopulation der Studie 270-902 einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der log-transformierten annualisierten Blutungsrate (ABR) zeigen. Dieses Vorgehen ist für eine Confounderadjustierung nicht angemessen, da hierbei für prognostische Faktoren unter der Kontrolle als auch unter der Intervention, sowie für Effektmodifikatoren adjustiert werden muss.

In der Liste potenzieller Confounder ist beispielsweise die Region enthalten, die nach derzeitiger Planung für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung keine

Relevanz hat, da als primäre Datenquelle das auf Deutschland fokussierte DHR genutzt wird und somit keine unterschiedlichen Regionen vorliegen. Zudem bestehen Unterschiede in den vom DHR und vom pharmazeutischen Unternehmer in Anhang 2 des Studienprotokolls identifizierten Confoundern. Das DHR hat im Rahmen der Konzepterstellung als potenzielle Confounder Alter, Körpergewicht, Blutungsdauer und -häufigkeit, Therapieanlass, zugrunde liegende Mutation, Komorbiditäten, Familienhistorie sowie medizinisch relevante Ereignisse benannt. Der pharmazeutische Unternehmer benennt Alter, BMI, Region, Zahl der betroffenen Gelenke, die jährliche Blutungsrate zu Baseline, den Faktor-VIII-Verbrauch zu Baseline sowie die Art der verwendeten Faktor-VIII-Präparate. Zusätzlich merkt der pharmazeutische Unternehmer im Studienprotokoll unter dem Abschnitt der Limitationen der Beobachtungsstudie an, dass individuelle Lebensführungen der Patienten, beispielsweise die körperliche Aktivität, nicht abgebildet werden können und dies zu Verzerrungen führen kann.

Die derzeitige Auswahl an Confoundern ist insgesamt nicht hinreichend nachvollziehbar und wird nicht als sachgerecht erachtet.

Das geplante Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers die systematische Literaturrecherche erst zur Zwischenanalyse nach 18 Monaten durchzuführen und dann retrospektiv abzugleichen, ob das DHR Daten zu den identifizierten Confoundern erhoben hat, ist für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht geeignet. Durch das geplante Vorgehen besteht die Gefahr, dass Daten zu wichtigen Confoundern in der gewählten Datenquelle nicht sachgerecht erhoben werden und somit nicht angemessen in der Analyse berücksichtigt werden können.

Anzumerken ist zudem, dass eine Fokussierung der Literaturrecherche auf in Deutschland erhobene Daten nicht geeignet ist.

Im Fazit ist vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung eine systematische Literaturrecherche nach potentiell relevanten Confoundern durchzuführen und unter Einbindung von Experten zu ergänzen. Der Abschnitt zur Identifikation und Festlegung von Confoundern im Studienprotokoll ist grundlegend zu überarbeiten. Es muss sichergestellt sein, dass alle a priori identifizierten relevanten Confounder in der gewählten Datenquelle sachgerecht ab dem Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden. Sollte eine Erhebung bestimmter Parameter nicht möglich sein, ist diese Unsicherheit im Studienprotokoll zu adressieren und die Berücksichtigung bei der Ergebnisinterpretation zu beschreiben.

13. Datenquelle: Meldezeitpunkte

Für das DHR besteht eine 1-mal jährliche Meldeverpflichtung. Der pharmazeutische Unternehmer koppelt die Datenerhebungen an die regulär anstehenden Visiten der Patienten und macht im Studienprotokoll die Angabe, dass die Dokumentation im DHR mindestens 1-mal jährlich erfolgen soll, jedoch häufiger erfolgen kann, wenn dies im Anschluss an die jeweilige Visite erfolgt.

Die Meldezeitpunkte in der gewählten Datenquelle müssen sicherstellen, dass die Daten der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für eine fristgerechte Einreichung der im Beschluss vom 2. Februar 2023 festgelegten Zwischenanalysen und des Dossiers für die erneute Nutzenbewertung zur Verfügung stehen. Diese Vorgabe muss in den Studienunterlagen hinterlegt werden.

14. Datenquelle: Vollständigkeit der Daten

Für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Datenquelle (DHR) sind Anpassung u.a. bezüglich der zu erhebenden Datenfelder, Definitionen und Operationalisierungen erforderlich. Um eine sachgerechte und möglichst vollständige Datenerhebung zu gewährleisten, müssen im Studienprotokoll Maßnahmen beschrieben werden, welche für die Schulung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte bezogen auf die Erhebung der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Daten ergriffen werden.

Zudem sind im Studienprotokoll Maßnahmen zu adressieren, die zur Sicherstellung der Vollständigkeit der Daten für jeden Patienten durchgeführt werden, um fehlende Werte gering zu halten.

Um eine möglichst vollständige Datenerhebung zu erzielen ist es aus Sicht des G-BA erforderlich, dass im Rahmen der gewählten Datenquelle alle relevanten Daten für die anwendungsbegleitende Datenerhebung obligate und nicht nur optionale Datenfelder für die Dateneingabe darstellen. Entsprechend wurde im Forderungsbeschluss vom 2. Februar 2023 als Anforderung an die Datenquelle festgelegt, dass Vorgaben bestehen müssen, um die Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und die Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten. Die obligate Erhebung der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Datenfelder muss durch die gewählte Datenquelle sichergestellt sein.

15. Datenquelle: Source Data Verification

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass er durch Abgleich der Daten, die in den Zentren ins DHR eingegeben wurden mit denen vom DHR übermittelten aggregierten Daten eine Source Data Verification (SDV) für geschätzt 100 % der Datenfelder für die Ein- und Ausschlusskriterien und den primären Endpunkt durchführen möchte. Eine SDV umfasst den Abgleich zwischen der Quelldatei (in der Regel der Patientenakte) und den in das Register gemachten Einträgen. Vor Ort sollte entsprechend ein Abgleich zwischen den ans DHR gemeldeten Daten und den entsprechenden Angaben der jeweiligen Patientenakte erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer verweist für weitere Angaben auf den Study Monitoring Plan (SMP), der nicht vorliegt. Es konnte somit nicht überprüft werden, wie die SDV für die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt wird.

Im Studienprotokoll ist der technische Prozess der Source Data Verification (SDV) eindeutig und nachvollziehbar zu beschreiben. Der Study Monitoring Plan ist an das

Studienprotokoll anzuhängen oder separat für die erneute Überprüfung der Studienunterlagen einzureichen.

16. Studiendesign: Estimand

Der pharmazeutische Unternehmer bestimmt als primären Estimand der Studie den Hypothetical Estimand, ohne den Estimand ausreichend zu spezifizieren. Der primäre Estimand einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung hat jedoch der Treatment Policy Strategy zu entsprechen und beinhaltet insbesondere die Auswertung nach dem ITT-Prinzip für alle patientenrelevanten Endpunkte. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher sowohl Studienprotokoll als auch SAP entsprechend anzupassen, dies betrifft insbesondere die Punkte zum Indexdatum und Start des Follow-up als auch den Umgang mit Behandlungswechslern.

17. Studiendesign: Rekrutierung

Im Studienprotokoll werden bisher keine Maßnahmen beschrieben, anhand derer die Überführung eines höheren Anteils der Patienten aus der Sammelmeldung in eine Einzelmeldung herbeigeführt werden soll. Um die Rekrutierung der erforderlichen Fallzahl für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung sicherzustellen, sind im Studienprotokoll Maßnahmen zur Erhöhung des Anteils von Patienten mit Einzelmeldung zu beschreiben.

18. Studiendesign: Zuordnung zu den Behandlungsgruppen

Der pharmazeutische Unternehmer macht weder im Studienprotokoll noch im SAP Angaben dazu, wie mit den Fällen umgegangen wird, in denen die Patienten im Rekrutierungszeitraum zunächst dem Vergleichsarm zugeordnet wurden und im Studienverlauf auf eine Behandlung mit Val-Rox wechseln.

In der vorliegenden Situation ist eine Strategie im Sinne einer ITT-Auswertung zu verfolgen, wobei Patienten, die im Verlauf der Beobachtung von der Vergleichstherapie auf Val-Rox wechseln, in Abhängigkeit der Beobachtungszeit unter der Vergleichstherapie den Studienarmen zugeordnet werden. Diejenigen Patienten, die bereits eine angemessene lange Zeit unter der Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten beobachtet wurden, sodass bereits aussagekräftige Daten für die Vergleichsgruppe vorliegen (z. B. 2 Jahre bei einer geplanten Beobachtungszeit von 3 Jahren) und dann erst auf Val-Rox wechseln, sind im Vergleichsarm auszuwerten und bis zum Studienende weiter zu beobachten. Patienten, die nach einer kürzeren Zeit auf eine Behandlung mit Val-Rox wechseln und für die noch eine angemessene Beobachtungszeit unter der Gentherapie zu erwarten ist, sind im Interventionsarm auszuwerten. Für diese Patienten stellt der Zeitpunkt des Wechsels den Beobachtungsstart für die anwendungsbegleitende Datenerhebung dar, wobei eine neue Erhebung der Baselinedaten erforderlich ist (siehe auch Ziffer 10). Die Beobachtungszeit unter Vergleichstherapie dieser Patienten ist für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nicht zu berücksichtigen.

Für dieses Vorgehen ist im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan festzulegen, wie die oben genannte angemessene Beobachtungszeit definiert ist. Gemäß dem Forderungsbeschluss vom 2. Februar 2023 sollen die Patienten mindestens 3 Jahre beobachtet werden. Zu beachten ist dabei auch, wie mit den Patienten umgegangen wird, die kurze Zeit nach dem angesetzten Rekrutierungszeitraum auf die Gentherapie wechseln, da auch für diese Patienten noch eine angemessene Beobachtungszeit unter der Gentherapie erwartbar ist.

19. Studiendesign: Fallzahlplanung

Bei der Fallzahlplanung muss gemäß des Forderungsbeschlusses vom 2. Februar 2023 sichergestellt sein, dass für die anwendungsbegleitende Datenerhebung eine ausreichende Anzahl an Patienten unter einer Faktor-VIII-Therapie rekrutiert wird. Die geschätzte Fallzahl muss sich in diesem Fall auf die Patienten unter einer Faktor-VIII-Therapie beziehen.

Die Angaben zur Fallzahlplanung sind zwischen Studienprotokoll und SAP inkonsistent. Entgegen der Angaben im SAP beschreibt der pharmazeutische Unternehmer im Studienprotokoll, dass der zugrunde liegende Test zur Fallzahlschätzung einem t-Test entspricht. Da für den primären Endpunkt eine Abhängigkeitsstruktur der rekurrent auftretenden Ereignisse angenommen wird, sind die Angaben zur Methodik der Fallzahlschätzung im Studienprotokoll nicht korrekt. Der Abschnitt im Studienprotokoll ist vom pharmazeutischen Unternehmer gemäß den Angaben im SAP zu korrigieren.

Darüber hinaus sind die Maßnahmen zu beschreiben, die ergriffen werden, um eine ausreichend hohe Anzahl an Patienten unter einer Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten in die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu rekrutieren.

20. Studiendesign: Beendigung der Studienteilnahme

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt auf Basis ihrer klinischen Einschätzung die Studienteilnahme von Patienten beenden können. Die betreffenden Patienten würden damit aus der weiteren Beobachtung ausgeschlossen werden, was zu einer deutlichen Verzerrung führen kann. Dieses Vorgehen ist für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht geeignet. Anhand welcher Kriterien die Patienten aus der Studie und somit aus der Beobachtung entfernt werden, ist klar zu definieren und a priori festzulegen.

21. Studiendesign: Abbruchkriterien

Gemäß dem Forderungsbeschluss vom 2. Februar 2023 sind im Studienprotokoll und SAP Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit darzulegen. Dazu finden sich keine ausreichenden Angaben in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dokumenten. Die genauen Abbruchkriterien sind zu ergänzen. Dabei ist darauf zu achten, dass eine etwaige Entscheidung für einen Abbruch der Datenerhebung sowie für eine Änderung der Fallzahlschätzung in Abstimmung mit dem G-BA erfolgen muss.

22. Studiendesign: Zwischenanalysen

Der G-BA fordert im Beschluss vom 2. Februar 2023 Auswertungen zu Zwischenanalysen 18, 36 und 54 Monaten nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung. Der pharmazeutische Unternehmer plant zusätzlich noch eine Zwischenanalyse nach 6 Monaten. Zu jeder der Zwischenanalyse plant der pharmazeutische Unternehmer auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit durchzuführen. Die Rationale der Durchführung einer zusätzlichen Zwischenanalyse nach 6 Monaten und der damit verbundenen Prüfung auf Vergeblichkeit erschließt sich aus den Angaben im Studienprotokoll und SAP nicht.

Die geplante Zwischenanalyse 6 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist zu streichen. Die Zwischenanalysen sind entsprechend der im Beschluss vom 2. Februar 2023 hinterlegten Zeitpunkte 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung durchzuführen. Unabhängig davon hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA 6 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung Angaben zum Verlauf der Datenerhebung vorzulegen.

23. Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die zur Testung von primären und sekundären Endpunkten verwendete Hypothesengrenze nicht verschoben wird.

Der anzunehmende Effekt zwischen Val-Rox 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, beispielsweise 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.

24. Auswertung der Daten: Auswertungspopulation

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im SAP, dass die Auswertungspopulation gegebenenfalls von der gesamten Studienpopulation abweichen kann, da er nur Patienten in die Analysen einbeziehen möchte, zu denen vollständige Daten zu allen

Variablen vorliegen, die in den Propensity Score einfließen. Dieses Vorgehen ist für die Auswertung der Daten der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht geeignet, da hierdurch ein hohes Risiko besteht, dass ein relevanter Anteil der Patienten aus der Gesamtpopulation nicht in der Auswertungspopulation berücksichtigt wird. Diese Vorgabe ist daher zu streichen. Stattdessen sind Maßnahmen zu etablieren, um die Vollständigkeit Daten für jeden Patienten sicherzustellen und andererseits klare Kriterien festzulegen, wie mit fehlenden Werten in den Analysen umzugehen ist.

25. Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

Um den Einfluss der Gentherapie in der Vergleichsgruppe zu untersuchen, sind für die Auswertung der Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Sensitivitätsanalysen zu präspezifizieren, in denen Patienten, die im Vergleichsarm auf Val-Rox gewechselt haben und nicht der Interventionsgruppe zugeordnet werden, zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert werden.

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. Ziel dieser Verfahren ist es, mögliche Verzerrungen durch eine falsche Wahl des Beobachtungsstarts zu reduzieren. Statistische Methoden zur Auswertung von Daten aus diesem Studiendesign berücksichtigen Daten, die vor dem Index-Datum liegen. Methoden für die statistische Auswertung sind in der Literatur beschrieben, sodass die Auswertungen als Sensitivitätsanalysen zu präspezifizieren sind. Dabei ist zu beachten, dass fortlaufend während der Studie potenzielle zeitabhängige Confounder erhoben werden müssen.

Im Forderungsbeschluss vom 2. Februar 2023 hat der G-BA als Komparator für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab definiert. Entsprechend sollen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung Daten gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab erhoben werden. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass er die verschiedenen Therapien innerhalb des Vergleichsarms mit Val-Rox vergleichen will. Eine Analyse zum Vergleich ausschließlich der Faktor VIII-Präparate bzw. Emicizumab gegen Val-Rox wird nicht beschrieben. Aus Sicht des G-BA sind für die Auswertung der anwendungsbegleitenden Daten Sensitivitätsanalysen für die getrennte Auswertung der Daten zu Val-Rox gegenüber den Daten zu Faktor VIII-Präparaten und zu Emicizumab erforderlich und entsprechend im Studienprotokoll und SAP zu präspezifizieren.

26. Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt nicht, ob und wie statistische Tests auf Subgruppenunterschiede durchgeführt werden. Im SAP sind die statistischen Tests für

Subgruppenanalysen zu beschreiben. Für die Nutzenbewertung gemäß der Vorgaben in den Dossievorlagen ist darüber hinaus zu prüfen, ob Subgruppenanalysen für weitere relevante Merkmale durchgeführt werden sollten. Dies betrifft insbesondere Analysen zu den Merkmalen Krankheitsschwere und Alter.

Weiterhin sind die unterschiedlichen Angaben bezüglich der Betrachtung des Merkmals AAV5-Status zwischen SAP (Subgruppenanalyse) und Studienprotokoll (Sensitivitätsanalyse) zu vereinheitlichen.

27. Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Der pharmazeutische Unternehmer plant, aufgrund der zu erwartenden geringen Anzahl von Patienten im Interventionsarm, nur sechs Confounder bei der Schätzung des Propensity Scores (PS) zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen ist aus Sicht des G-BA nicht geeignet, da alle wichtigen Confounder im Regressionsmodell zur Schätzung des PS zu berücksichtigen sind, um das Erreichen einer Balanciertheit für alle wichtigen Confounder zu ermöglichen. Für den Fall, dass das Regressionsmodell unter Verwendung aller wichtigen Confounder nicht konvergiert, ist im SAP eine angemessene alternative Strategie zu hinterlegen. Die Ergebnisse müssen in Abhängigkeit der durchgeführten Methodik diskutiert werden, wobei bei der Interpretation insbesondere auch die Balanciertheit der nicht im Modell berücksichtigten Variablen zu berücksichtigen ist.

Als Hauptanalyse zur Confounderadjustierung wählt der pharmazeutische Unternehmer das Gewichtungsverfahren des Standardized Mortality Ratio Weighting (SMRW-Gewichtung), wobei Patienten, welche mit Val-Rox behandelt wurden, jeweils ein Gewicht von 1 erhalten. Patienten im Vergleichsarm werden so gewichtet, dass ihre Confounderverteilung der Population im Interventionsarm entspricht. Ausreichende Angaben zum zu verwendenden Varianzschätzer macht der pharmazeutische Unternehmer nicht. Das Verfahren der SMR-Gewichtung ist für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nicht angemessen, da diese sich auf den Average Treatment Effect (ATE) bezieht, wogegen das Verfahren der SMR-Gewichtung zu einem Average Treatment Effect in Treated [ATT] Schätzer führt. Der ATE kann z.B. mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) geschätzt werden. Das Studienprotokoll und der SAP sind entsprechend anzupassen.

Der Umgang mit extremen Gewichten ist vom pharmazeutischen Unternehmer nicht eindeutig beschrieben. Zur Identifizierung von Extremwerten verweist er auf sein Vorgehen zur Identifizierung von Extremwerten bei beobachteten Baselinecharakteristika und Endpunkten im SAP. Falls extreme Gewichte beobachtet werden, so ist geplant die Charakteristika der Patienten, die in die PS-Schätzung eingehen, auf Plausibilität zu untersuchen. Die Vorgaben zum Umgang mit extremen Gewichten sind zu überarbeiten und der Umgang mit extremen Gewichten ist insgesamt nachvollziehbar und eindeutig zu spezifizieren.

Zur Bewertung der Überlappung findet sich lediglich die Angabe, dass die Histogramme und Dichtekurven der PS visuell untersucht sowie die c-Statistik berichtet werden. Es ist

jedoch nicht definiert, wann diese Untersuchungen zu einer ausreichenden Überlappung führen. Dies ist zu ergänzen.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt im SAP ein mehrschrittiges Verfahren an, um mit Imbalance umzugehen. Dazu gehört die Transformationen der Ausgangsvariablen und das Hinzufügen von Interaktionstermen. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt jedoch weder die genaue Methodik zum Umgang mit Imbalancen noch zitiert er geeignete Literatur. Auch diskutiert er nicht, warum mit diesem Ansatz in der vorliegenden Situation angemessen für Imbalance korrigiert werden kann. Des Weiteren spezifiziert der pharmazeutische Unternehmer nicht, nach welchen Kriterien die Modellauswahl für die finalen Analysen vorgenommen wird. Diese Aspekte sind im SAP zu ergänzen.

Gemäß des Forderungsbeschlusses vom 2. Februar 2023 soll der pharmazeutische Unternehmer eine klare Hierarchie der infrage kommenden PS-Verfahren und die Prüfkriterien zur Auswahl der robustesten Methoden festlegen. Dabei muss die Darstellung der Prüfkriterien konkrete Angaben zur Überprüfung einer ausreichenden Überlappung und Balanciertheit enthalten. Die vorgelegten Angaben genügen dieser Anforderung nicht. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt weder eine Hierarchie der PS-Verfahren, noch liegen ausreichende Angaben zur Überlappungs- und Balanciertheitsprüfung vor. Die Angabe einer Hauptanalyse mittels Gewichtung und einer Sensitivitätsanalyse mit Matching entspricht nicht einem hierarchischen Vorgehen. Zudem ergeben sich auch in der Beschreibung des Vorgehens Unklarheiten z.B. bezüglich des Matchingverhältnisses für die Sensitivitätsanalysen und der Sinnhaftigkeit der festgelegten Haupt- und Sensitivitätsanalyse vor dem Hintergrund der erwarteten Verteilung von 1:5 Patienten zwischen Intervention und Kontrolle. Vor diesem Hintergrund ist im SAP eine klare Hierarchie der infrage kommenden Propensity-Score-Verfahren und der Prüfkriterien zur Auswahl der robustesten Methode festzulegen. Hierbei sind konkrete Angaben zur Überprüfung einer ausreichenden Überlappung und Balanciertheit zu machen.

Weiterhin plant der pharmazeutische Unternehmer eine naive Analyse darzustellen, wobei der Entscheidungsalgorithmus unklar bleibt und auch keine Konsequenzen einer naiven Analyse für die Ergebnisinterpretation beschrieben werden. Es ist im SAP zu ergänzen, welche Konsequenzen sich ergeben, sofern sich kein Propensity-Score-Verfahren identifizieren lässt, mit dem eine ausreichende Überlappung und Balanciertheit erreicht wird.

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im SAP, dass er den PS für den primären Endpunkt, jedoch nicht für andere sekundäre Endpunkte schätzt. Dieser Abschnitt ist nicht verständlich, da der PS die Wahrscheinlichkeit darstellt, mit der ein Patient die Intervention erhält, bedingt auf die Verteilung unter den Confoundern. Somit ist die Schätzung der PS unabhängig von den betrachteten Endpunkten. Dies ist im SAP richtigzustellen.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass er Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchführen wird. Sensitivitätsanalysen für weitere Endpunkte werden nur in Abhängigkeit von dem Unterschied in den Analysen des primären Endpunkts durchgeführt. Für die Auswertung der anwendungsbegleitenden Daten ist es erforderlich die Robustheit aller patientenrelevanten Endpunkte zu überprüfen. Daher sind Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Propensity Score-Verfahren für alle patientenrelevanten Endpunkte und nicht nur für den primären Endpunkt durchzuführen.

Nach erfolgreicher Anwendung eines PS-Verfahrens sollte sorgfältig geprüft werden, ob die aus dem PS-Verfahren resultierende Patientenpopulation der ursprünglichen Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in ausreichendem Ausmaß entspricht. Sollte dies nicht der Fall sein, ist zu beschreiben, auf welche Teilpopulation der ursprünglichen Zielpopulation sich die aus dem PS-Verfahren resultierenden Analysen beziehen. Insbesondere beim PS-Matching werden erwartungsgemäß Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, im Rahmen der Analyse ausgeschlossen. Daher ist die Erforderlichkeit einer detaillierten Beschreibung der Patientenpopulation, welche sich aus der Anwendung des jeweiligen PS-Verfahrens ergibt, einschließlich der Erforderlichkeit eines Abgleichs dieser Patientenpopulation mit der ursprünglichen Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im SAP zwingend zu ergänzen.

28. Auswertung der Daten: binäre Endpunkte

Für binäre Endpunkte ist aus Sicht des G-BA bei vergleichbaren Beobachtungsdauern das relative Risiko als Effektmaß vorzuziehen. Daher ist für binäre Endpunkte mit vergleichender Beobachtungsdauer das relative Risiko als Effektschätzer festzulegen.

29. Auswertung der Daten: Blutungen

Der pharmazeutische Unternehmer plant, den Endpunkt Blutungen, operationalisiert über die ABR, mittels eines gewichteten Negativ-binomial-Modelles auszuwerten. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind nicht vollständig. Die Auswertung soll alle Ereignisse die zwischen Indexdatum und Studienende beobachtet werden, berücksichtigen. Aufgrund individueller Beobachtungszeiten ist die Spezifizierung eines Offsets im Modell notwendig.

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt weiter ein Zero-inflated Negativ-binomial-Modell. Allerdings bleibt die Anwendung dieses Modells im SAP unklar. Einerseits wird beschrieben, dass das Modell zur Anwendung kommt, wenn es „zu viele“ Patienten ohne Blutungsereignisse gibt. Ab welcher Grenze der pharmazeutische Unternehmer von zu vielen Patienten ausgeht, spezifiziert er nicht. An einer anderen Stelle beschreibt der pharmazeutische Unternehmer, dass dieses Modell zum Einsatz kommt, wenn die primäre Analyse (gewichtetes Negativ-binomial-Modell) nicht konvergiert. Anhand eines Vergleichs der Akaike Information Criterion (AIC) der 2 Modelle wird entschieden, welches Ergebnis herangezogen wird. Dieses Vorgehen ist unverständlich, da aus dem

primären Modell keine validen Ergebnisse vorliegen. Die Anwendung des Zero-inflated Negativ-binomial-Modells ist eindeutig zu spezifizieren.

30. Auswertung der Daten: patientenberichtete Endpunkte (PROs)

Der pharmazeutische Unternehmer plant, den Haemo-QoL-A und den BPI-SF als stetige Daten auszuwerten. Dies plant er mittels generalisierter gemischter Modelle für Messwiederholungen. Diese Modelle sind jedoch detailliert zu beschreiben, insbesondere das Effektmaß. Darüber hinaus gibt der pharmazeutische Unternehmer an, Responderanalysen für die Verbesserung bzw. Verschlechterung in Betracht zu ziehen. Gemäß dem Methodenpapier des IQWiG werden für patientenberichtete Endpunkte Responderanalysen bevorzugt. Hierfür ist ein Responsekriterium, welches mindestens 15 % der Skalenspannweite des jeweiligen Instruments entspricht zu prädefinieren. Für die Interpretation des Ergebnisses der Responderanalyse sind Informationen zum Studienverlauf, z.B. in Form von Verlaufskurven erforderlich.

31. Auswertung der Daten: unerwünschte Ereignisse (UE)

Es ist für alle UE-Endpunkte geplant, die jeweiligen Endpunkte nur dann vergleichend zu analysieren, wenn mindestens 10 Ereignisse in beiden Studienarmen auftreten. Dieses Vorgehen ist für die Auswertung der anwendungsbegleitenden Daten nicht geeignet, da für die Nutzenbewertung alle patientenrelevanten Endpunkte unabhängig von der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse vorzulegen sind. Darüber hinaus ist die geplante Auswertung der UE im SAP nicht vollständig beschrieben und muss spezifiziert werden. Um geringere und höhere Schäden abzubilden ist ein Vergleich der Ergebnisse beider Behandlungsarme, z. B. anhand des relativen Risikos, notwendig. Für den Fall, dass nur sehr wenige oder in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet werden, sind entsprechende statistische Verfahren wie die Firth-Korrektur und Profile-Likelihood-Konfidenzintervalle zu verwenden.

Wie unter Ziffer 7 ausgeführt, plant der pharmazeutische Unternehmer die Patienten nach einem Behandlungswechsel für die Auswertung der UE zu zensieren. Die erneute Erforderlichkeit einer Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten im Interventionsarm wird seitens des G-BA nicht als klassischer Behandlungswechsel angesehen, sodass im Interventionsarm keine Zensierung der Patienten bei einer erneuten Aufnahme der Faktor VIII-Therapie zu erfolgen hat.

Für die Patienten, die im Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Val-Rox gewechselt haben und weiterhin dem Vergleichsarm zugeordnet werden, soll für die Auswertung eine Analyse festgelegt werden, in der diese Patienten zum Zeitpunkt des Wechsels nicht zensiert werden, als auch eine weitere Analyse, in der diese Patienten zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert werden.

32. Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Gemäß dem Forderungsbeschluss vom 2. Februar 2023 sind Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung

fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten darzulegen.

Zur möglichen Ersetzung fehlender Werte macht der pharmazeutische Unternehmer widersprüchliche Angaben im SAP im Abschnitt zur PS-Schätzung (Abschnitt 7.8.1) und dem Abschnitt zu fehlenden Werten (Abschnitt 7.9.5.4). Es sind sinnvolle Ersetzungsstrategien für fehlende Daten darzulegen und die entsprechende Methodik zu präspezifizieren.

Die geplante Ersetzung des Monats führt potenziell zu erheblichen Verzerrungen und ist nicht sachgerecht. Es sind vielmehr entsprechende Anstrengungen erforderlich, um den Anteil fehlender Werte bei Datumsangaben zu minimieren. Entsprechende Ausführungen sind in den Studienunterlagen zu ergänzen.

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: Einschlusskriterien

Es wird empfohlen, die Einschlusskriterien nicht auf Personen einzuschränken, die bereits 12 Monate mit Faktor VIII-Präparaten behandelt werden. Da davon auszugehen ist, dass alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Faktor-VIII-Prophylaxe erhalten, hat die Einschränkung keine direkte Konsequenz. Es geht jedoch aus den Studienunterlagen keine Begründung für dieses Einschlusskriterium hervor. Sofern die Einschränkung seitens des pharmazeutischen Unternehmers beibehalten wird, sollte eine Begründung in den Studienunterlagen ergänzt werden. Unabhängig davon wird auf die zwingenden Vorgaben bezüglich der Erhebung der Baselinedaten verwiesen.

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. Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Bei der Überarbeitung der vorgesehenen Verfahren zur Confounderadjustierung sollte berücksichtigt werden, dass das bisher vorgesehene Verfahren zum Umgang mit extremen Gewichten unabhängig von der Beobachtung von extremen Gewichten zu einem Trimming führt. Das Verfahren zum Umgang mit extremen Gewichten sollte daher diesbezüglich in Abhängigkeit der konkret gewählten Methodik überarbeitet werden.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 19. Oktober 2023 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 Valoctocogen Roxaparvovec gemäß den Angaben im Beschluss vom 2. Februar 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 21. September 2023 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 1.0 (Original); 29. Juni 2023) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0 (Original); 29. Juni 2023) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	21. August 2023 7. September 2023	Beratung zum Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP)
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2023	Beratung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken