

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 (Hämophilie A) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD

Vom 18. Juli 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2024 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A) Folgendes beschlossen:

- I. Es wird festgestellt, dass die Umsetzung der Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten und dem G-BA zur Überprüfung übermittelten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan unter der Auflage als erfüllt angesehen werden, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet wird, folgende weitere für erforderlich erachtete Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 3.0, 26.04.2024) und dem Statistischen Analyseplan (SAP; Version 3.0, 26.04.2024) vorzunehmen:

- a) Fragestellung gemäß PICO: Ein- und Ausschlusskriterien

Im Anhang des SAP ist die Variablenliste der Ein- und Ausschlusskriterien zu ergänzen.

- b) Fragestellung gemäß PICO: Outcome (Blutungen)

Die in den Studienunterlagen vorgenommene Streichung der Optionen „Verdacht auf Blutung“ und „unbekannter Grund“ bei den Angaben zum Anlass einer Bedarfsbehandlung bei Blutungen jeglichen Schweregrades ist nicht sachgerecht.

Eine Streichung ist nur im Falle von schweren und lebensbedrohlichen Blutungen sachgerecht, in anderen Fällen ist die Streichung rückgängig zu machen.

Der Anlass für eine Bedarfsbehandlung im Falle von schweren und lebensbedrohlichen Blutungen ist, soweit möglich, konkret zu erheben, bspw. durch Hinzunahme des Datenfeldes „traumatische Blutungen“.

- c) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte (PROs) und Gelenkfunktion

Im Studienprotokoll sind geeignete Toleranzfenster für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte (PROs) und der Gelenkfunktion, welche nicht aneinandergrenzen, festzulegen.

- d) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, unerwünschte Ereignisse (UEs)

Die Ersetzung des Begriffs UEs (adverse events) durch den Begriff medizinische Ereignisse (medical events) ist rückgängig zu machen.

- e) Datenquelle: Erhebung von Baselinedaten

In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass die Baselinedaten, insbesondere in Bezug auf Komorbiditäten, zum Indexdatum auf ihre Aktualität geprüft werden.

- f) Datenquelle: Vollständigkeit der Daten

In den Studienunterlagen ist klarzustellen, dass die im Clinical Operations Plan (COP) beschriebenen Maßnahmen zur Schulung der Ärztinnen bzw. Ärzte und des Studienpersonals sowie zur Sicherstellung der Vollständigkeit der Daten in allen Studienzentren umgesetzt werden.

- g) Datenquelle: Source Data Verification

Eine 100%ige Source Data Verification für das Datenfeld „Patient nimmt an AbD teil und erfüllt alle notwendigen Einschlusskriterien sowie keines der Ausschlusskriterien“ ist in Bezug auf alle im Studienprotokoll definierte Ein- und Ausschlusskriterien durch den pharmazeutischen Unternehmer sicherzustellen.

Die geplante Source Data Verification anhand der Quelldateien wie z. B. der Patientenakte ist sachgerecht. Diesbezüglich finden sich in den Studienunterlagen jedoch widersprüchliche Angaben, diese sind entsprechend zu vereinheitlichen.

- h) Datenquelle/Studiendesign: Confounder

Der Ausschluss von potenziell relevanten Confoundern ist in den Studienunterlagen inhaltlich zu begründen.

Die fehlende Erhebung von als relevant eingestuften Confoundern ist in den Studienunterlagen als Unsicherheit zu adressieren und die Berücksichtigung bei der Ergebnisinterpretation zu beschreiben.

- i) Studiendesign: Estimand

Für die AbD ist als primärer Estimand die Treatment Policy Strategy zu hinterlegen.

j) Studiendesign: Statusbericht

Die Streichung des Statusbericht an den G-BA 6 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist rückgängig zu machen.

k) Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze

Die beschriebene Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich von Valoctocogen Roxaparvovec zur Kontrolle ist nicht ausreichend. Es ist klarzustellen, dass entsprechende Ergebnisse dargestellt werden und was darunter zu verstehen ist, wenn Analysen auf beobachteten Daten beruhen.

Ein entsprechender Abschnitt zur Ergebnisinterpretation unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Studiendesigns ist nachzureichen.

l) Auswertung der Daten: Behandlungswechsel, Zuordnung zu den Behandlungsgruppen

In den Studienunterlagen ist geplant, dass Patienten, die nach dem Ende der Rekrutierungsphase vom Vergleichsarm auf die Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec wechseln, nicht in die Analysen eingehen. Das Vorgehen ist nicht sachgerecht. Es ist eine angemessene Beobachtungszeit zu definieren, ab welcher die Patienten dem Vergleichsarm oder dem Valoctocogen Roxaparvovec-Arm zugeordnet werden.

Die Patienten sind im Sinne einer Intention-to-treat(ITT)-Auswertung, in Abhängigkeit der definierten Zuordnung, im Interventionsarm oder im Vergleichsarm auszuwerten.

m) Auswertung der Daten: Auswertungspopulation

Die fehlende Umsetzung bei der Beschreibung der Schätzung der Propensity Scores (PS) ist nicht sachgerecht, zudem ist die Beschreibung des Ersetzungsverfahrens nicht ausreichend.

Es ist sicherzustellen, dass bei der Schätzung der PS ein geeignetes Verfahren zur Berücksichtigung fehlender Werte adäquat angewendet wird, das entsprechende Verfahren ist in den Studienunterlagen zu spezifizieren.

n) Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind Sensitivitätsanalysen festzulegen, in denen die Patienten, die im Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec gewechselt haben und weiterhin dem Vergleichsarm zugeordnet werden, zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert werden. Zudem sind Sensitivitätsanalysen anhand von Verfahren festzulegen, die angewendet werden können, wenn nicht in beiden Behandlungsgruppen zum Beobachtungsstart mit einer neuen Therapie begonnen wird (z. B. Prevalent new User Design).

Für die Sensitivitätsanalyse zu den verschiedenen Therapien des Vergleichsarms ist zu präzisieren, dass es sich um die getrennte Auswertung der Daten zu Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber den Daten zu Faktor-XIII-Präparaten und zu Emicizumab handelt.

o) Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

Die vom pharmazeutischen Unternehmer beschriebenen Anpassungen der statistischen Methoden sind nicht sachgerecht.

Bezüglich des Likelihood-Ratio-Test ist zu präzisieren, dass die verschiedenen Faktor-XIII-Prophylaxebehandlungen gegenüber Valoctocogen Roxaparvovec verglichen werden sollen.

Bei den geplanten Subgruppenanalysen ist das Merkmal Krankheitsschwere und im Abschnitt zum AAV5-Status ist der Likelihood-Ratio-Test zu ergänzen.

Zudem ist zu ergänzen, unter welchen Bedingungen Subgruppenanalysen durchgeführt werden sollen.

p) Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Die Beschreibung des PS-Verfahrens ist nicht sachgerecht.

Die Verwendung der stabilisierten Gewichte ist zu präzisieren, zudem ist darzulegen, warum die Wahl für die Truncation in der vorliegenden Situation angemessen ist.

Die Angaben zum Trimming sind zu spezifizieren, eine Definition von extremen stabilisierten Gewichten ist zu ergänzen. Angaben zu den Kriterien, ab wann die Überlappung als ausreichend angesehen wird, sind zu ergänzen.

Der Algorithmus zur Wahl des PS-Verfahrens ist nicht sachgerecht.

Im SAP ist eine klare Hierarchie der infrage kommenden PS-Verfahren und der Prüfkriterien zur Auswahl der robustesten Methode festzulegen.

Ausführungen zur 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 sind zu ergänzen.

q) Auswertung der Daten: patientenberichtete Endpunkte (PROs)

Die beschriebene Auswertung mittels Mixed Model repeated Measures (MMRM) ist nicht sachgerecht.

Es ist entweder eine Analyse zu einer Differenz zu einem festen Zeitpunkt, wie beispielsweise die Differenz in der Änderung von Studienbeginn zu Monat 36, oder eine Analyse zur mittleren Differenz in der Änderung im Vergleich zu Studienbeginn über den gesamten Studienzeitraum durchgeführt werden, festzulegen.

Die Analysen für die Instrumente Hemophilia Joint Health Score (HJHS), Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A) und Brief Pain Inventory – short form (BPI-SF) sind nach dem PS-Verfahren (bzw. Multiple Regressionsanalyse) durchzuführen, das durch das hierarchische Auswahlverfahren hervorgegangen ist.

Für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) ist eine Operationalisierung zu ergänzen. Das im SAP vorgesehene und noch zu präzisierende Verfahren der multiplen Imputation ist zu ergänzen.

Die für den HJHS vorgesehenen Responderanalysen sind nicht sachgerecht. Die Definition eines Ereignisses ist unklar und ist entsprechend eindeutig zu definieren. Eine Verbesserung / Verschlechterung definiert als 1 Ereignis in mindestens 1 der Gelenke ist hierbei nicht sachgerecht.

Eine Darstellung der mittleren beobachteten Werte als Verlaufskurven ist zu ergänzen.

r) Auswertung der Daten: unerwünschte Ereignisse (UE)

Angaben zum hierarchischen Verfahren, zur multiplen Imputation zur Ersetzung fehlender Werte und zum Umgang mit Patienten, die die Behandlung wechseln, sind zu ergänzen.

Eine Sensitivitätsanalyse, in der die Patienten, die vom Kontrollarm auf den Interventionsarm wechseln und weiterhin dem Vergleichsarm zugeordnet werden, zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert werden, ist zu ergänzen.

s) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Das genaue Vorgehen bzgl. der beschriebene Methode der multiplen Imputation (MI) mittels der Methode Fully Conditional Specification (FCS) / Chained Equations (MICE) ist zu spezifizieren.

In den Studienunterlagen ist zu beschreiben, auf welche Weise mit einem beträchtlichen Verlust von Informationen in den Auswertungen umzugehen und unter welchen Voraussetzungen der Versuch einer Adjustierung für Confounder sinnvoll ist.

Zudem ist der Umgang mit fehlenden Angaben zu Endpunkten zu beschreiben.

t) Auswertung der Daten: Auswertung der spezifischen UE

In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass die spezifischen UE „maligne Neubildungen“ und „thromboembolische Ereignisse“ unabhängig von der Ursache vergleichend ausgewertet werden.

Für die spezifischen UEs ist zu ergänzen, dass in die Auswertung alle Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen (Gesamtrate) eingehen.

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

- II. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung beginnt am 30. August 2024.
- III. Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 2. März 2026 vorzulegen.
- IV. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Juli 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken