

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 Dezaparovec (Hämophilie B) – 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 Etranacogen Dezaparovec (Hämophilie B) 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, 23. Mai 2024) und dem Statistischen Analyseplan (SAP; Version 3.0, 23. Mai 2024) vorzunehmen:
 - a) Datenquelle: Erhebung von Baselinedaten
In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass die Baselinedaten zum Indexdatum auf ihre Aktualität geprüft werden.
 - b) Datenquelle: Vollständigkeit der Daten
Die Vollständigkeit der Dokumentation von im DHR nicht verpflichtend zu erhebender Daten allein durch finanzielle Anreize zu erhöhen, ist nicht ausreichend.
Die Incentivierung der eingeschlossenen Patienten bei den PRO-Instrumenten ist nicht sachgerecht und zu streichen.

Angaben dazu, wie mit möglichen fehlenden Werten für nicht verpflichtend zu erhebenden Daten umgegangen wird, bzw. wie diese bestmöglich vermieden werden könnten (z.B. Intensivierung des Monitorings), sind in den Studienunterlagen zu ergänzen.

c) 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 Festlegung von anlassbezogenen Monitoring Visiten bei 4 Zentren ist nicht nachvollziehbar und entsprechend anzupassen.

d) 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.

e) Studiendesign: Abbruchkriterien

In den Studienunterlagen sind Angaben zu spezifischen Abbruchkriterien zu ergänzen.

f) Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der gesamten Kontrollgruppe ist zu ergänzen.

g) Auswertung der Daten: Confounder-Adjustierung

Die Beschreibung der jeweiligen Patientenpopulation (gesamt, in die Analyse eingeschlossen, aus der Analyse ausgeschlossen) sollte auf den Baselinecharakteristika beruhen und nicht nur auf den Confoundern. Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen.

h) Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze

Im Studienprotokoll und SAP ist unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Studiendesigns festzulegen, dass für die Auswertung und Ergebnisinterpretation der Daten eine verschobene Hypothesengrenze von 0,2 bis 0,5 in Abhängigkeit der Qualität der Datenerhebung und -auswertung herangezogen wird. Zudem ist im Studienprotokoll und SAP ein Abschnitt zu ergänzen, welcher die Ergebnisinterpretation der Daten unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Studiendesigns und unter Verwendung einer entsprechenden verschobenen Hypothesengrenze (im Bereich zwischen 0,2 bis 0,5) thematisiert.

i) Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

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

Die Subgruppenanalyse zum AAV5-Antikörper ist verzichtbar und daher zu streichen.

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