

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

Vom 18. Juli 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan.....	5
2.2	Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans.....	12
3.	Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	12
4.	Verfahrensablauf	12

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 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. Mit Feststellungsbeschluss des G-BA vom 21. September 2023 wurden dem pharmazeutischen Unternehmer die für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 1.0, 29. Juni 2023) und dem statistischen Analyseplan (SAP; Version 1.0, 29. Juni 2023) mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht zum 19. Oktober 2023 die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP an den G-BA übermittelt. Die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP 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 Entscheidung, ob die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans durchgeführt werden kann, zu diesem Zeitpunkt nicht sachgerecht getroffen werden konnte.

Der G-BA trug dabei dem Umstand Rechnung, dass die (bisherigen) Fristen für Änderungen am Datensatz des Deutschen Hämophileregisters (DHR) im Paul-Ehrlich-Institut und die notwendige Umsetzungszeit mögliche limitierende Faktoren für die Sicherstellung der erforderlichen Anpassungen des Gesamtdatensatzes des DHR Registers darstellen können.

Der G-BA hat daher entschieden, den Zeitraum für die 2. Prüfung der Studienunterlagen zu verlängern, um dem pharmazeutischen Unternehmer letztmalig die Gelegenheit zu geben, die Sicherstellung der erforderlichen Anpassungen des Gesamtdatensatzes des DHR Registers zu gewährleisten sowie die Behebung aller verbliebenen Mängel, die für den Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung maßgeblich sind, durchzuführen. Die Behebung der verbliebenen Mängel und die Sicherstellung der Erhebung aller relevanten Daten in der gewählten primären Datenquelle liegen im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 23. Januar 2024 explizit nur über diejenigen verbliebenden Mängel informiert, deren Behebung zwingend vor der Entscheidung des G-BA über den Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Valoctocogen Roxaparvovec (Val-Rox) und dem operativen Beginn der Datenerhebung sichergestellt sein muss.

Für die Behebung der unzureichenden Umsetzung der Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan ist grundsätzlich der Feststellungsbeschluss des G-BA für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec vom 21. September 2023 maßgeblich.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht zum 26. April 2024 die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP an den G-BA übermittelt. Die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP 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 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 Auflagen als erfüllt anzusehen sind, dass weitere für erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden. Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss werden die weiteren für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 3.0, 26.04.2024) und dem Statistischen Analyseplan (SAP; Version 3.0, 26.04.2024) festgelegt und begründet.

Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgenommenen Änderungen adressieren die vom G-BA mit Schreiben vom 23. Januar 2024 benannten erforderlichen Anpassungen deren Behebung für den Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Valoctocogen Roxaparvovec (Val-Rox) notwendig ist, nicht vollumfänglich.

Folgende Anpassungen, die der G-BA als für den Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Valoctocogen Roxaparvovec (Val-Rox) als notwendig erachtet hat, sind nicht vollständig umgesetzt:

- In den Studienunterlagen wurden die Ausschlusskriterien um das Vorliegen akuter Infektionen oder unkontrollierter chronischer Infektionen ergänzt, das Ausschlusskriterium ist jedoch derzeit nicht Bestandteil des Datensatzes des Deutschen Hämophileregisters (DHR)
- Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass für bestimmte Baseline-Daten (z.B. Angaben zu den Komorbiditäten) zum Teil Angaben herangezogen werden sollen, die bereits vor dem Indexdatum im DHR erhoben wurden.
- Das Vorgehen zur Identifikation und Festlegung relevanter Confounder wurde überarbeitet, die Begründung für den Ausschluss eines potenziell relevanten Confounder anhand des Fehlens eines geeigneten Erhebungsinstrumentes wird jedoch als nicht sachgerecht eingestuft, zudem wird der als potenzielle Confounder genannte HIV-Status zu Baseline im DHR nicht erhoben

Der G-BA ist unter Gesamtbetrachtung der in den Studienunterlagen genannten Vorgaben zu dem Ergebnis gelangt, dass die Umsetzung der Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten überarbeiteten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan unter der Auflage, dass weitere für erforderlich erachtete Anpassungen vorgenommen werden, soweit als erfüllt anzusehen sind, dass im vorliegenden Fall ein Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Valoctocogen Roxaparvovec festgelegt werden kann.

Grundlage für diese Entscheidung sind die nachfolgend genannten Gründe:

Das Deutsche Hämophileregister (DHR) ist für die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung geeignet und wurde seitens des G-BA entsprechend als potenzielle primäre Datenquelle eingestuft. Die Nutzung des geeigneten Registers DHR als Datenquelle stellt jedoch einen Sonderfall dar, da das DHR durch die Verankerung im Transfusionsgesetz (Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens; § 21a Deutsches Hämophileregister, Verordnungsermächtigung) gesetzlichen Vorgaben unterliegt und bestimmte geplante Erweiterungen des Datensatzes daher nicht erfolgen konnten. Die für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung notwendige Erweiterung des Datensatzes bzw. die Behebung bestehender Limitationen des DHR ist jedoch mehrheitlich umgesetzt worden, so dass der G-BA das DHR weiterhin als derzeit bestmögliche Datenquelle

für die Umsetzung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung einstuft. Zudem können die Unsicherheiten, die aus den nicht vollumfänglich durchgeführten Anpassungen im DHR resultieren, durch geeignete Maßnahmen reduziert werden, sodass die Durchführung einer sachgerechten Datenerhebung aus Sicht des G-BA umsetzbar ist.

Bezüglich des im Datensatz des DHR derzeit nicht erfassten Ausschlusskriteriums (Vorliegen akuter Infektionen oder unkontrollierter chronischer Infektionen) ist zudem anzumerken, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Angaben im Studienprotokoll eine 100%ige Source Data Verification (SDV) für die Ein- und Ausschlusskriterien plant. Im vorliegenden Feststellungsbeschluss wurde entsprechend die Anforderung ergänzt, dass die geplante SDV auch für im Studienprotokoll festgelegte Ein- oder Ausschlusskriterien, die im DHR nicht erhoben werden, zu gewährleisten ist.

Aus Sicht des G-BA kann das Heranziehen von Angaben zu Baselinedaten, die zum Teil bereits vor dem Indexdatum im DHR erhoben wurden, relevant für den Status der zu erfassenden Komorbiditäten sein, der sich ggf. verändern kann. Im vorliegenden Feststellungsbeschluss ist daher die Anforderung aufgenommen worden, dass die Baselinedaten in Bezug auf Komorbiditäten zum Indexdatum auf ihre Aktualität geprüft werden.

Bezüglich der Confounder geht der G-BA davon aus, dass eine ausreichend vollständige Liste an potenziell relevanten Confoundern identifiziert wurde. Im vorliegenden Feststellungsbeschluss ist zudem die Anforderung ergänzt worden, dass eine fehlende Erhebung von als relevant einzustufenden Confoundern in den Studienunterlagen als Unsicherheit zu adressieren und die Berücksichtigung bei der Ergebnisinterpretation zu beschreiben ist.

Bezüglich der Definitionen bzw. Operationalisierung der geforderten spezifischen UE „schwere Lebererkrankung“, „maligne Neubildungen“ und „thromboembolische Ereignisse“ wurden in den Studienunterlagen Ergänzungen und bestimmte Variablen in den Datensatz des DHR aufgenommen. Das Vorgehen wird seitens des G-BA als ausreichend erachtet.

Der G-BA geht insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegend dargelegten besonderen Situation davon aus, dass der im Feststellungsbeschluss aufgeführte Anpassungsbedarf vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umgesetzt wird.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

a) Fragestellung gemäß PICO: Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ergänzungen der Ausschlusskriterien im Studienprotokoll und im SAP sind sachgerecht, allerdings wurde die Variablenliste der Ein- und Ausschlusskriterien im Anhang zum SAP nicht wie gefordert ergänzt. Dies muss noch erfolgen.

b) Fragestellung gemäß PICO: Outcome (Blutungen)

Im Studienprotokoll wurden die Optionen „Verdacht auf Blutung“ und „unbekannter Grund“ bei den Angaben zum Anlass einer Bedarfsbehandlung bei Blutungen jeglichen Schweregrades gestrichen.

Eine Streichung ist jedoch 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

Die Toleranzfenster für die Erhebung der PROs grenzen weiterhin aneinander, zudem ist das geplante Toleranzfenster von ± 3 Monaten für die Erhebungszeitpunkte der PROs und der Gelenkfunktion zu breit. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

Im Studienprotokoll sind geeignete Toleranzfenster für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte 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

Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass für die Baselinedaten zum Teil Angaben herangezogen werden sollen, die bereits vor dem Indexdatum im DHR erhoben wurden. Dies betrifft Angaben zur Demographie und zum Krankheitsstatus, bspw. Schweregrad der Hämophilie und Komorbiditäten.

In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass die Baselinedaten insbesondere in Bezug auf Komorbiditäten zum Indexdatum auf ihre Aktualität geprüft werden, da der Status der jeweiligen Komorbiditäten sich ggf. verändern kann.

- f) Datenquelle: Vollständigkeit der Daten

Gemäß vorläufigem Entwurf des Clinical Operations Plan (COP) sollen nur ausgewählte Studienzentren überwacht werden. Bei den weiteren Maßnahmen zur geplanten Schulung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte und des beteiligten Personals durch qualifizierte Monitore bleibt zudem unklar, ob sie nur in ausgewählten Studienzentren oder in allen teilnehmenden Studienzentren durchgeführt werden sollen.

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

Gemäß Angaben im Studienprotokoll ist eine 100%ige Source Data Verification aller Datenfelder, die sich auf die Ein- und Ausschlusskriterien und den primären Endpunkt beziehen, geplant. Eine 100%ige Source Data Verification für das Datenfeld „Patient nimmt an AbD teil und erfüllt alle notwendigen Einschlusskriterien sowie keines der Ausschlusskriterien“ ist entsprechend für alle im Studienprotokoll definierten Ein- und Ausschlusskriterien, inklusive derer, die im DHR nicht erhoben werden, zu gewährleisten.

Die geplante Source Data Verification anhand der Quelldateien wie z. B. der Patientenakte ist sachgerecht. Diesbezüglich finden sich in den Studienunterlagen jedoch widersprüchliche Angaben, in Abschnitt 10.5 steht derzeit noch unverändert, dass die in das DHR eingegebenen Daten als Quelldatei dienen sollen. Die Angaben sind entsprechend zu vereinheitlichen.

h) Datenquelle/Studiendesign: Confounder

Der Ausschluss von potenziell relevanten Confoundern ist in den Studienunterlagen inhaltlich zu begründen. Das Fehlen eines geeigneten Erhebungsinstrumentes wird hierbei nicht als hinreichende Begründung für die Einstufung eines Confounders als nicht relevant eingeschätzt.

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

In den Studienunterlagen wird ein Estimand nach Treatment Policy Strategy beschrieben, allerdings nicht als primärer Estimand, sondern gleichberechtigt mit dem Hypothetical 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 AbD 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. Für die AbD ist nicht relevant, ob ein p-Wert für eine Effektschätzung eine vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit unterschreitet, maßgeblich ist die obere 95 %-Konfidenzintervallgrenze des relativen Risikos (RR) bezüglich des Rate Ratios, bzw. deren Inverses, im Vergleich zu einer

verschobenen Nullhypothese. 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. Gemäß den Vorgaben des G-BA ist in der vorliegenden Situation eine Strategie im Sinne einer Intention-to-treat(ITT)-Auswertung zu verfolgen, wobei Patienten, die im Verlauf der Beobachtung von der Vergleichstherapie auf Valoctocogen Roxaparvovec wechseln, in Abhängigkeit der Beobachtungszeit unter der Vergleichstherapie den Studienarmen zugeordnet werden sollen. Entsprechend ist eine angemessene Beobachtungszeit zu definieren, ab welcher die Patienten dem Vergleichsarm oder dem Valoctocogen Roxaparvovec-Arm zugeordnet werden.

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 (*siehe Punkt s*).

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).

Die Auflage des G-BA wurde nicht umgesetzt, daher sind die entsprechenden Ergänzungen weiterhin vorzunehmen.

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 gegeneinander 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.

Es bleibt unklar, ob stabilisierte Gewichte benutzt werden oder ob die Benutzung optional ist. Als Kriterium für die Truncation wurde ohne weitere Begründung der feste Wert 5 gewählt. Die Verwendung der stabilisierten Gewichte ist daher 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.

Als primäres Verfahren ist die Schätzung des Average Treatment Effect (ATE) mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) vorgesehen, PS-Matching (PSM) wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Damit handelt es sich nicht um ein hierarchisches Verfahren. Aufgrund der genannten Mängel kann nicht ausgeschlossen werden, dass PS-Matching (PSM) als primäres Verfahren verwendet wird. Es ist nicht nachvollziehbar, warum bei der Auswahl des Verfahrens schon ein 1:1 oder 1:2 Verteilungsverhältnis zwischen Intervention und Kontrolle genügt, um PSM als primäres Verfahren gegenüber dem IPTW zu bevorzugen.

Für den Fall, dass IPTW und PSM keine ausreichenden Überlappungen und Modellgüte erreichen, ist die geplante multivariable Regressionsanalyse mit Adjustierung mit Confoundern nicht sachgerecht.

Ausführungen zur Erforderlichkeit einer detaillierten Beschreibung der Patientenpopulation, welche sich aus der Anwendung des jeweiligen PS-Verfahrens ergeben, einschließlich der Erforderlichkeit eines Abgleichs dieser Patientenpopulation mit der ursprünglichen Zielpopulation der AbD, sollten ergänzt werden.

q) Auswertung der Daten: patientenberichtete Endpunkte (PROs)

Die beschriebene Auswertung mittels Mixed Model repeated Measures (MMRM) ist nicht sachgerecht. Durch die Verwendung des letzten beobachteten Wertes sind die Ergebnisse potenziell hoch verzerrt und nicht interpretierbar, da sich aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten die Zeitpunkte zwischen den Patienten unterscheiden werden. Es ist daher 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 (*siehe Punkt p*).

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, da nicht ausreichend definiert, auf welche Skalen (Einzelitems und / oder Gesamtscore) sich die Definition bezieht. 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)

Die statistischen Auswertungen sind nicht präzise genug beschrieben. Der pharmazeutische Unternehmer erwähnt ausschließlich IPTW zur Confounderadjustierung und damit keine Hierarchie der infrage kommenden Verfahren. Des Weiteren bleibt die multiple Imputation zur Ersetzung fehlender Werte in Confoundern unerwähnt. Zum Umgang mit Patienten, die die Behandlung wechseln, macht der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben.

Angaben zum hierarchischen Verfahren (*siehe Punkt p*), zur multiplen Imputation zur Ersetzung fehlender Werte und zum Umgang mit Patienten, die die Behandlung wechseln, sind daher zu ergänzen.

Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich der Patienten, die vom Kontrollarm auf den Interventionsarm wechseln, ist nicht beschrieben. 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 daher zu ergänzen.

s) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Die beschriebene Methode der multiplen Imputation (MI) mittels der Methode Fully Conditional Specification (FCS) / Chained Equations (MICE) zur Ersetzung fehlender Werte ist prinzipiell geeignet. Jedoch ergibt sich aus der Darstellung nicht, wie die MI konkret mit der Schätzung der PS und der nachfolgenden Effektschätzung für die Endpunkte zusammengebracht werden soll. Des Weiteren wird die Anzahl an Imputationen nicht angegeben. Das genaue Vorgehen bzgl. der beschriebenen Methode der MI mittels FCS/ MICE ist daher zu spezifizieren.

Einen relevanten Confounder mit mehr als 40 % fehlenden Daten bei der Adjustierung nicht zu beachten, ist nicht sachgerecht. In den Studienunterlagen ist daher 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.

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

a) Fragestellung gemäß PICO: Endpunkt Schmerz

Der patientenberichtete Endpunkt (PRO) Schmerz soll mit dem Brief Pain Inventory – short form (BPI-SF) erhoben werden. Die laut SAP geplanten Auswertungen der Skalen Schmerzintensität (4 Items) und Beeinträchtigung durch Schmerz (7 Items) sind gemäß Manual des BPI-SF sachgerecht. Aus inhaltlichen Gründen wird jedoch empfohlen, eine separate Auswertung des Items 3 der Skala Schmerzintensität ergänzen.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA zur finalen Überprüfung bis zum 2. März 2026 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. Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung beginnt am 30. August 2024.

4. Verfahrensablauf

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsbegleitende 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 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 18. Juli 2024 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 3.0, 26.04.2024) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0, 26.04.2024) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	17. Juni 2024 4. Juli 2024	Beratung zum Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP)
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2024	Beratung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP
Plenum	18. Juli 2024	Beschlussfassung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP

Berlin, den 18. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken