

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und 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.....	8
3.	Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	8
4.	Verfahrensablauf	8

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

Nach § 35a Absatz 3b Satz 10 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel § 60 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) überprüft der G-BA die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle achtzehn Monate.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In seiner Sitzung am 12. Mai 2023 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA mit Schreiben vom 12. Oktober 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 1. Februar 2024 wurden dem pharmazeutischen Unternehmer die für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 1.0, 9. Oktober 2023) und dem statistischen Analyseplan (SAP; Version 1.0, 9. Oktober 2023) mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht zum 28. März 2024 die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP an den G-BA übermittelt.

Mit E-Mail vom 25. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer den G-BA über die Beschlüsse des DHR Lenkungsausschusses von Dezember 2023 und April 2024 informiert und auf zwei Beschlüsse vom April 2024 hingewiesen, die für die Umsetzung der AbD besonders

relevant und deren Inhalte in den am 28. März 2024 übermittelten überarbeiteten Studienunterlagen anders beschrieben seien.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde daher aufgefordert, eine angepasste Version des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans, die die Beschlüsse des DHR Lenkungsausschusses vom April 2024 berücksichtigen, nachzureichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht zum 23. Mai 2024 die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP, die die Beschlüsse des DHR Lenkungsausschusses vom April 2024 berücksichtigen, 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, 23. Mai 2024) und dem Statistischen Analyseplan (SAP; Version 3.0, 23. Mai 2024) festgelegt und begründet.

Folgende Anpassungen, die der G-BA als für den Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Etranacogen Dezaparvovec als notwendig erachtet hat, sind nicht vollständig umgesetzt:

- In den Studienunterlagen wurde das Ausschlusskriterien „Vorliegen akuter Infektionen oder unkontrollierter chronischer Infektionen“ gestrichen, die Ausschlusskriterien „Other concomitant disorders or conditions that would, in the opinion of the investigator, render the patient unsuitable for gene therapy“ und „Known intolerance/hypersensitivity to any FIX concentrates and/or etranacogene dezaparvovec“ sind derzeit nicht Bestandteil des Datensatzes des DHR.
- Der geforderte Abgleich und die Ergänzungen beim Vorgehen zur Identifikation und Festlegung relevanter Confounder wurde vorgenommen, der Ausschluss von potenziell relevanten Confounder über die Begründung der fehlenden Evidenz wird jedoch als nicht sachgerecht eingestuft, zudem werden diese 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 Etranacogen Dezaparvovec 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 der im Datensatz des DHR derzeit nicht erfassten Ausschlusskriterien 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.

Das Ausschlusskriterium „Vorliegen akuter Infektionen oder unkontrollierter chronischer Infektionen“ kann vor dem Hintergrund, dass akute Infektionen oder unkontrolliert chronische Infektionen gemäß Fachinformation eine Kontraindikation für die Gabe von Etranacogen Dezaparvovec darstellen, als von dem allgemeinen Ausschlusskriterium „Other concomitant disorders or conditions that would, in the opinion of the investigator, render the patient unsuitable for gene therapy“ umfasst angesehen werden. Die Streichung wird daher seitens des G-BA als akzeptabel eingeschätzt.

Bezüglich der Confounder hat der pharmazeutische Unternehmer grundsätzlich den vom G-BA geforderten Abgleich und die Ergänzungen vorgenommen, der G-BA geht daher 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) 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 vor dem Hintergrund des zwangsweisen offenen Designs der Studie 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

Gemäß Angaben im Studienprotokoll ist eine 100%ige Source Data Verification für die Einverständniserklärung der Patienten, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Baseline Confounder und den primären Endpunkt 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 definierte Ein- und Ausschlusskriterien, inklusive derer, die im DHR nicht erhoben werden, zu gewährleisten.

Anlassbezogene Monitoring Visiten erscheinen in Kombination mit den bereits in der vorherigen Version der Studienunterlagen aufgeführten Maßnahmen geeignete Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Werte. Die geplante Festlegung von anlassbezogenen Monitoring Visiten bei 4 Zentren ist jedoch nicht nachvollziehbar und entsprechend anzupassen.

d) Datenquelle/Studiendesign: Confounder

Der Ausschluss von potenziell relevanten Confoundern ist in den Studienunterlagen inhaltlich zu begründen. Das Vorliegen unzureichender Evidenz wird als nicht sachgerechte Begründung für den Ausschluss eines potenziell relevanten Confounders erachtet.

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 wird die Fallzahlschätzung basierend auf einer nicht verschobenen Nullhypothese als Kriterium zur Prüfung auf Vergeblichkeit benannt, jedoch bleibt hierbei unklar, welches konkrete Vorgehen vorgesehen ist. Daran anschließend finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben zu spezifischen Abbruchkriterien. Dies ist zu ergänzen.

f) Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

Für die vom G-BA angeforderte Sensitivitätsanalyse ist die Aufteilung der Kontrollgruppe in Patienten mit „Faktor-IX-Präparat (Prophylaxe)“ und „Faktor-IX-Präparat (Prophylaxe + Bedarfsbehandlung)“ nicht erforderlich. Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der gesamten Kontrollgruppe ist entsprechend 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.

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

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.

Sofern sich kein inhaltlich begründeter Trennwert für den Gelenkstatus und die ABR 12 Monate vor Studienbeginn ermitteln lässt, der eine klare Gruppenunterteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung zulässt, sind diese Subgruppenanalysen verzichtbar.

In den Studienunterlagen ist eine Subgruppenanalyse zum Einfluss des AAV5-Antikörper-Titers zu Baseline geplant. In der aktuellen Version der Studienunterlagen wurde der Trennwert geändert (AAV5-Antikörper positiv vs. negativ), mit der Begründung, dass dies in den Datenfeldern des DHR umsetzbar sei. Die Begründung ist nicht sachgerecht, da grundsätzlich ein inhaltlich begründeter Trennwert a priori festzulegen ist. Die Subgruppenanalyse zum AAV5-Antikörper ist jedoch 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.

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: Outcome, patientenberichtete Endpunkte und Gelenkfunktion

Wie vom G-BA gefordert grenzen die angegebenen Toleranzfenster für die Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte (PROs) und der Gelenkfunktion nicht aneinander. Dennoch sind sie insbesondere bei den patientenberichteten Endpunkten mit 5 Monaten sehr breit. Sollte sich der zeitliche Rücklauf zwischen den Studienarmen systematisch unterscheiden, kann dies zu Verzerrung führen. Es ist davon auszugehen, dass Rückmeldungen zu den PROs und der Gelenkfunktion in der Regel eher nach dem geplanten Erhebungszeitpunkt eingehen als vorher. Aus diesem Grund wird empfohlen, asymmetrische Toleranzfenster zu wählen mit einem kürzeren Zeitfenster vor dem geplanten Erhebungszeitpunkt (z. B. 2 Wochen) und einem längeren Zeitfenster danach (z. B. 4 bis 6 Wochen).

b) 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.

c) Datenquelle / Studiendesign: Confounder

Es ist geplant, den Confounder Alter dichotomisiert (≤ 50 Jahre, > 50 Jahre) in das PS-Modell einzubinden. Für den Grenzwert wird keine Begründung angegeben. Des Weiteren kann es durch die Dichotomisierung zu Konvergenzproblemen und Informationsverlust bei der Berechnung der Propensity Scores kommen. Daher wird die Einbindung von Alter als stetige Variable empfohlen.

d) Datenquelle: Source Data Verification

Gemäß Angaben in den Studienunterlagen werden die teilnehmenden Zentren per Telefonanruf oder E-Mail an die rechtzeitige Datenerfassung vor jedem Datenschnitt erinnert. Es wird empfohlen, weitere Maßnahmen zu ergänzen, die darauf ausgerichtet sind, dass die Dokumentation der erhobenen Daten möglichst für alle Patienten einheitlich direkt im Anschluss an die jeweilige Erhebung erfolgt.

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 Etranacogen Dezaparvovec gemäß den Angaben im Beschluss vom 12. Mai 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, 23. Mai 2024) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0, 23. Mai 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