

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec (Val-Rox; schwere Hämophilie A) Folgendes beschlossen:

I. Es wird festgestellt, 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 statistischen Analyseplan unzureichend umgesetzt sind. Folgende für erforderlich erachtete Anpassungen sind an dem Studienprotokoll (Version 1.0 (Original); 29. Juni 2023) und dem statistischen Analyseplan (Version 1.0 (Original); 29. Juni 2023) vorzunehmen:

1. Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

Die Ausschlusskriterien sind um das Vorliegen aktiver Infektionen (akut oder unkontrolliert chronisch) und das Vorliegen einer bekannten signifikanten Leberfibrose oder -zirrhose zu ergänzen.

2. Fragestellung gemäß PICO: Outcome

Im Studienprotokoll ist festzulegen, dass alle Endpunkte in beiden Studienarmen ab dem Indexdatum erhoben werden.

3. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Mortalität

Die Erhebung der Gesamtmortalität ist in Tabelle 8 des Studienprotokolls zu ergänzen.

4. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Blutungen

Der Anlass einer Bedarfsbehandlung ist im Falle von schweren und lebensbedrohlichen Blutungen soweit möglich konkreter zu erheben, die Auswahl der Angaben „Verdacht auf Blutung“ und „unbekannter Grund“ sind für diesen Fall zu streichen.

Die Operationalisierung von schweren und lebensbedrohlichen Blutungen ist im Studienprotokoll eindeutig zu hinterlegen.

5. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Gelenkfunktion

Die Angaben zur Erhebung der Gelenkfunktion sind im Studienprotokoll zu vereinheitlichen. Eine Erhebung 1-mal jährlich wird als ausreichend erachtet.

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

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

Die Erhebung der schwerwiegenden UE (SUE) ist bezogen auf alle Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen (Gesamtrate), festzulegen und nicht auf diejenigen Ereignisse einzuschränken, die im Zusammenhang mit der Behandlung der Hämophilie stehen.

Für spezifische UE ist im Studienprotokoll zusätzlich zur Gesamtrate auch die Erfassung der Ereignisse, welche zur Hospitalisierung oder zum Tod führen, festzulegen.

Für das spezifische UE „thromboembolische Ereignisse“ ist die Erfassung aller Ereignisse unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Behandlung der Hämophilie im Studienprotokoll festzulegen.

Die Definition des spezifischen UE „schwere Leberschäden“ ist im SAP und Studienprotokoll in einer Form zu hinterlegen, welche die Erfassung von symptomatischen Leberschäden sicherstellt.

Für das spezifische UE „maligne Neubildungen“ ist im Studienprotokoll zu spezifizieren, anhand welcher Maßnahmen bzw. Definitionen eine einheitliche Dokumentation dieser Ereignisse sichergestellt wird.

Es ist festzulegen, dass die Endpunkte zu den Nebenwirkungen in beiden Studienarmen bis zum Studienende erhoben werden.

8. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, ergänzende Informationen

Für den Endpunkt „Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer prophylaktischen Behandlung“ ist zu definieren, dass jegliche Wiederaufnahme einer prophylaktischen Behandlung dokumentiert wird.

9. Datenquelle/Studiendesign: Allgemein

Alle relevanten zu erhebenden Daten und zugehörige Auswertungen müssen vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung a priori festgelegt und im Studienprotokoll und SAP beschrieben werden. Aus den Studienunterlagen ist zu streichen, dass Definitionen, Operationalisierungen oder Auswertungen erst anhand der beobachteten Daten oder im Verlauf der anwendungsbegleitenden Datenerhebung festgelegt werden.

10. Datenquelle: Erhebung von Baselinedaten

Es ist im Studienprotokoll festzulegen, 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 entsprechend der untenstehenden Ausführungen zur Zuordnung der Behandlungsgruppen dem Val-Rox-Arm zugeordnet werden, ist festzulegen, dass die Baselinedaten zum Indexdatum (Datum der Applikation von Val-Rox) erneut erhoben werden.

Im Studienprotokoll ist zu streichen, dass zur Erhebung der Baselinedaten nur auf Patienten zugegriffen wird, für die bereits seit mindestens 12 Monaten Daten im Register dokumentiert wurden.

Es ist im Studienprotokoll festzulegen, dass das Alter der Patienten und der AAV5-Status in der Datenquelle eindeutig 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

Im Studienprotokoll und statistischen Analysenplan sind alle zu erhebenden Daten (u.a. Expositionen, klinische Ereignisse, Endpunkte, Confounder) mit ihrer entsprechenden Operationalisierung a priori festzulegen. Für die Operationalisierung sind soweit möglich Standardklassifikationen zu nutzen. Die Erhebung der erforderlichen Daten muss vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der gewählten Datenquelle sichergestellt sein.

12. Datenquelle: Confounder

Es 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

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

Es ist im Studienprotokoll zu beschreiben, welche Maßnahmen zur Schulung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte für eine sachgerechte Datenerhebung ergriffen werden.

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

Im Rahmen der gewählten Datenquelle ist sicherzustellen, dass die relevanten Daten für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bei der Eingabe der Daten in die Datenquelle nicht nur optionale, sondern verpflichtende Datenfelder darstellen. Im Studienprotokoll ist entsprechend festzulegen, dass alle relevanten Datenfelder für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung obligat zu erheben sind.

15. Datenquelle: Source Data Verification

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

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

17. Studiendesign: Rekrutierung

Im Studienprotokoll ist zu beschreiben, welche Maßnahmen ergriffen werden, um die Überführung eines höheren Anteils der Patienten aus der Sammelmeldung in die Einzelmeldung herbeizuführen.

18. Studiendesign: Zuordnung zu den Behandlungsgruppen

Im Studienprotokoll sind Angaben zu ergänzen, wie mit den Patienten im Vergleichsarm bei einem Wechsel auf die Behandlung mit Val-Rox umgegangen wird. Diesbezüglich ist eine angemessene Beobachtungszeit zu definieren, ab welcher die Patienten dem Vergleichsarm oder dem Val-Rox-Arm zugeordnet werden. Hierbei sind auch Patienten zu berücksichtigen, die kurz nach dem angesetzten Rekrutierungszeitraum auf eine Behandlung mit Val-Rox wechseln.

19. Studiendesign: Fallzahlplanung

Im Studienprotokoll sind die Angaben zur Methodik der Fallzahlschätzung entsprechend den Ausführungen 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

Die Beendigung der Studienteilnahme alleine aufgrund der klinischen Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes ist aus den Studienunterlagen zu streichen. Es sind konkrete Kriterien zu definieren, auf Basis welcher die Patienten aus der Studie ausscheiden.

21. Studiendesign: Abbruchkriterien

Im Studienprotokoll und SAP sind Abbruchkriterien aufgrund von Vergeblichkeit zu ergänzen. Änderungen an der anwendungsbegleitenden Datenerhebung müssen in Abstimmung mit dem G-BA erfolgen.

22. Studiendesign: Zwischenanalysen

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.

23. 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.

24. Auswertung der Daten: Auswertungspopulation

Im statistischen Analyseplan ist zu streichen, dass in die Auswertung nur Patienten einbezogen werden, zu denen vollständige Daten zu allen Variablen vorliegen, die in das Propensity-Score-Verfahren einfließen sollen. Es sind Maßnahmen zu etablieren, um die Vollständigkeit der Daten sicherzustellen sowie klare Kriterien festzulegen, wie mit fehlenden Werten in der Analyse umgegangen wird.

25. 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 Val-Rox 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).

Weiterhin sind Sensitivitätsanalysen für die getrennte Auswertung der Daten zu Val-Rox gegenüber den Daten zu Faktor XIII-Präparaten und zu Emicizumab zu präspezifizieren.

26. Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

Im SAP sind die statistischen Tests für Subgruppenanalysen zu beschreiben. Entsprechend der Modulvorlagen für die Nutzenbewertung ist die Durchführungen weiterer Subgruppenanalysen unter anderem zur Krankheitsschwere und dem Alter zu prüfen.

Inkonsistente Angaben bezüglich der Betrachtung des Merkmals AAV5-Status zwischen Studienprotokoll und SAP sind zu vereinheitlichen (Subgruppenanalysen vs. Sensitivitätsanalysen).

27. Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Im statistischen Analyseplan ist zu hinterlegen, dass alle zuvor identifizierten relevanten Confounder im Regressionsmodell zur Schätzung des PS berücksichtigt werden. Es ist eine angemessene alternative Strategie für den Fall zu hinterlegen, dass das Regressionsmodell nicht konvergiert. Es ist festzulegen, dass eine Diskussion der

Ergebnisse insbesondere auch unter Berücksichtigung der Balanciertheit der nicht im Modell berücksichtigten Variablen erfolgt.

Die Hauptanalyse zur Confounderadjustierung anhand des Standardized Mortality Ratio Weighting (SMRW-Gewichtung) ist zu streichen und eine geeignete Analysemethode, welche sich auf den Average Treatment Effect (ATE) bezieht (z.B. inverse probability of treatment weighting (IPTW)) zu hinterlegen. Der Umgang mit extremen Gewichten ist im SAP eindeutig zu spezifizieren.

Es ist festzulegen, wann bei den vorgesehenen Untersuchungen zur Überlappung (visuelle Untersuchung der Dichtekurve und Histogramme der Propensity Scores, c-Statistik) von einer ausreichenden Überlappung ausgegangen wird.

Für den Umgang mit Imbalancen ist die zugrundeliegende Methodik nachvollziehbar und transparent darzulegen. Die Gründe für die Eignung der gewählten Methodik sind im SAP zu beschreiben, sowie die Kriterien für die Modellauswahl für die finale Analyse darzulegen.

Im SAP ist 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. Es ist zu ergänzen, welche Konsequenzen sich ergeben, sofern kein Propensity-Score-Verfahren identifiziert wird, mit dem eine ausreichende Überlappung und Balanciertheit erreicht wird.

Im SAP ist klarzustellen, dass die Schätzung des Propensity Scores die Wahrscheinlichkeit darstellt, mit der ein Patient eine Intervention erhält, und diese unabhängig vom betrachteten Endpunkt erfolgt.

Es ist im SAP festzulegen, dass Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Propensity Score-Verfahren für alle relevanten Endpunkte und nicht nur für den primären Endpunkt durchgeführt werden.

Ausführungen zur Erforderlichkeit einer detaillierten Beschreibung der Patientenpopulation, welche sich aus der Anwendung des jeweiligen Propensity-Score-Verfahrens ergibt, einschließlich der Erforderlichkeit eines Abgleichs dieser Patientenpopulation mit der ursprünglichen Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind zu ergänzen.

28. Auswertung der Daten: binäre Endpunkte

Für binäre Endpunkte mit vergleichender Beobachtungsdauer ist das relative Risiko als Effektschätzer festzulegen.

29. Auswertung der Daten: Blutungen

30. Die Angaben zum Negativ-binominal-Modell für die Auswertung der Blutungen sind im SAP unter Berücksichtigung aller Ereignisse, die zwischen Indexdatum und

Studierende beobachtet werden, sowie der Spezifizierung eines Offsets zu vervollständigen. Zudem ist die Anwendung des Zero-inflated Negativ-binomial-Modells im SAP eindeutig zu spezifizieren. Auswertung der Daten: patientenberichtete Endpunkte (PROs)

Die für die PROs vorgesehenen generalisierte gemischte Modelle für Messwiederholungen sind im SAP detailliert zu beschreiben. Als Responsekriterium ist ein Wert von mindestens 15 % der Skalenspannweite zu definieren. Zudem ist im SAP die Auswertung in Form von Verlaufskurven für die Interpretation der Responderanalysen festzulegen.

31. Auswertung der Daten: unerwünschte Ereignisse (UE)

Für die UE ist eine Auswertung unabhängig von der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse festzulegen. Das statistische Verfahren für die Auswertung der UE ist im SAP vollständig zu beschreiben. Für die UE ist eine Analyse festzulegen, in der die Patienten, die im Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Val-Rox gewechselt haben und weiterhin dem Vergleichsarm zugeordnet werden, zum Zeitpunkt des Wechsels nicht zensiert werden. Zudem ist für diese Patienten eine weitere Analyse mit Zensierung zum Zeitpunkt des Wechsels festzulegen. Für Patienten, die bei einer erneuten Faktor VIII-Therapie weiterhin dem Interventionsarm zugeordnet werden, soll für die Analyse keine Zensierung erfolgen.

32. Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Die Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten sind in den Studienunterlagen klarzustellen und zu vereinheitlichen. Es sind sinnvolle Ersetzungsstrategien für fehlende Werte darzulegen und die entsprechende Methodik zu präspezifizieren.

Die geplante Ersetzung des Monats führt potentiell zu erheblichen Verzerrungen und ist nicht sachgerecht. Diese Festlegung ist daher zu streichen. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist stattdessen zu ergänzen, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren.

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. Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 19. Oktober 2023 vorzulegen.
- III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter

www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken