

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):

Risdiplom (spinale Muskelatrophie) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD

Vom 19. September 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2024 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Risdiplom (spinale Muskelatrophie) Folgendes beschlossen:

- I. Es wird festgestellt, dass die Umsetzung der Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und die Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten und dem G-BA zur Überprüfung übermittelten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan unter der Auflage als erfüllt angesehen wird, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet wird, folgende weitere für erforderlich erachtete Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 3.0, 25.06.2024) und dem Statistischen Analyseplan (SAP; Version 3.0, 25.06.2024) vorzunehmen:
 - a) Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation
In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass alle Baselinecharakteristika zum Indexdatum erhoben werden.
Für die Einschlusskriterien sind die relevanten Datenfelder mit der entsprechenden Operationalisierung im Register in den Studienunterlagen zu ergänzen.
 - b) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Morbidität
Bei der geplanten Vorgehensweise für einen altersgerechten Einsatz für die Messinstrumente HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale-Extended) und RULM (Revised Upper Limb Module) bei SMA Typ 2 und 3 ist davon auszugehen, dass insbesondere für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ

2 keine Baselinewerte vorliegen und infolge keine Auswertungen durchgeführt werden. Dies ist nicht sachgerecht.

Für die Morbiditäts-Endpunkte HFMSE und RULM ist eine zusätzliche Auswertung der Gehstrecke zu Monat 36 nach Behandlungsbeginn ohne Berücksichtigung der Baselinewerte festzulegen und das damit einhergehende Verzerrungspotenzial bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Andernfalls sind die Endpunkte für die Nutzenbewertung ggf. nicht verwertbar und, auch vor dem Hintergrund der Vielzahl an weiteren motorischen Endpunkten, zu streichen.

Sofern der Morbiditäts-Endpunkt RULM gestrichen wird, ist dies für die Fallzahlschätzung zu berücksichtigen (*siehe Studiendesign: Fallzahlplanung*).

c) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Erreichen motorischer Meilensteine

Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 sind Endpunkte zum Erhalt der Meilensteine Sitzen und Stehen zu ergänzen.

d) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, bulbäre Funktion

Die geplante Operationalisierung bzw. Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die altersgerechte Scores in den Subskalen expressive Sprache und rezeptive Sprache des Bayley III erreichen, ist nicht sachgerecht. Die entsprechend der Richtlinien zur Verlaufsbeobachtung des SMARtCARE-Registers geplante nur einmalige Erhebung im Alter von 24 Monaten ist für die vorliegende Fragestellung ebenfalls nicht sachgerecht.

Die Erhebung der Subskalen expressive Sprache und rezeptive Sprache des Bayley III ist vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der weiteren erhobenen Endpunkte zur bulbären Funktion (Schluckfähigkeit und Notwendigkeit nicht-oraler Ernährungsunterstützung) verzichtbar und zu streichen.

e) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In den Studienunterlagen wurde die Operationalisierung für SUEs angepasst, diese werden geplant näherungsweise über UEs, die zu einer ungeplanten Hospitalisierung führen oder eine Hospitalisierung verlängern, erfasst. Die Anpassung ist jedoch nicht sachgerecht, da die Komponente „UEs, die zum Tod führen“ fehlt. Die Komponente „UEs, die zum Tod führen“ ist näherungsweise über die Angaben im Freitextfeld der Variable „Todesursache“ für die Erfassung der SUE in den Studienunterlagen zu ergänzen. Die entsprechenden Dokumentationsfelder des SMARtCARE-Registers sind in den Studienunterlagen ebenfalls zu ergänzen.

f) Studiendesign: Confounder

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Auflage des G-BA, für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation möglicher weiterer potenzieller Confounder durchzuführen, dahingehend umgesetzt,

dass eine systematische Literaturrecherche nach potenziell relevanten Confoundern für das gesamte relevante Anwendungsgebiet der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorgenommen wurde.

Die grundsätzliche Vorgehensweise bei der vorgelegten Informationsbeschaffung und der Auswahl potenziell relevanter Confounder erscheint weitestgehend nachvollziehbar.

Im Abgleich mit den identifizierten Confoundern für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec im Anwendungsgebiet SMA wurden 3 zusätzliche Confounder als potenziell relevant eingestuft: frühe Diagnosestellung, Mehrfacherkrankungen und körperliche Aktivität. Die weiteren identifizierten Confounder entsprechen den bereits identifizierten Confoundern für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Durch die vorliegend aktualisierte Confounder-Identifikation wurden keine alleinig für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 potenziell relevanten Confounder identifiziert, so dass sich für diese Patientenpopulation keine relevanten Lücken ergeben. Im Vergleich zu dem identischen Kernset an identifizierten potenziellen Confoundern für die anwendungsbegleitenden Datenerhebungen für Risdiplam und Onasemnogen-Abeparvovec bilden die oben genannten zusätzlich identifizierten potenziellen Confounder aus Sicht des G-BA keine wesentlich neuen Aspekte ab.

Der G-BA sieht es daher im konkret vorliegenden Fall und unter Berücksichtigung der laufenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec als möglich an, auf die Erhebung dieser zusätzlichen potenziellen Confounder (frühe Diagnosestellung, Mehrfacherkrankung und körperliche Aktivität) für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam zu verzichten.

Der Confounder motorische Funktion soll geplant über den höchsten motorischen Meilenstein, CHOP-INTEND (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders) und HFMSE operationalisiert werden. Für den HFMSE bleibt dabei unklar, wie mit Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren umgegangen wird (*siehe Outcome, Morbidität*). Dies ist methodisch sachgerecht darzulegen. Andernfalls ist der HFMSE verzichtbar und eine Operationalisierung des Confounders motorische Funktion über den höchsten motorischen Meilenstein und den CHOP-INTEND vorzunehmen.

g) Studiendesign: Indexdatum

Als Indexdatum wurde der Tag der Therapieentscheidung festgelegt. Sofern dieser nicht dokumentiert ist, soll das Datum der erstmaligen Behandlung mit der Therapie, zu der die Patientin bzw. der Patient zugeteilt wurde, als Indexdatum verwendet werden. Dies ist nicht sachgerecht, da der Beginn einer Brückentherapie in diesem Fall nicht als Indexzeitpunkt gewertet werden würde. Im Falle einer Brückentherapie stellt

jedoch der Beginn der Brückentherapie das Indexdatum dar. In den Studienunterlagen ist eine entsprechende Konkretisierung vorzunehmen.

h) Studiendesign: Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 soll weiterhin auf Grundlage des RULM vorgenommen werden, operationalisiert als Änderung im Gesamtscore im Vergleich zu Baseline mit dem entsprechenden Effektmaß Cohen's d (als SMD). Unabhängig von der nicht sachgerechten Operationalisierung (*siehe Outcome, Morbidität*) ist die gewählte verschobene Nullhypothesengrenze für den RULM nicht sachgerecht und entsprechend anzupassen.

Sofern der Morbiditäts-Endpunkt RULM gestrichen wird (*siehe Outcome, Morbidität*), ist ein alternativer Endpunkt für die Fallzahlplanung für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 heranzuziehen.

i) Studiendesign: Abbruchkriterien

Die beauftragte Ergänzung im Studienprotokoll, dass eine etwaige Entscheidung für einen Abbruch der AbD in Abstimmung mit dem G-BA erfolgt, fehlt weiterhin und ist zu ergänzen.

j) Auswertung der Daten: Endpunkte

Für die sekundären Endpunkte ist festzulegen, dass bei Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten immer die Auswertung, die den längsten möglichen Beobachtungszeitraum berücksichtigt, als primäre Analyse dargestellt wird.

In den Studienunterlagen ist das Indexdatum als Beobachtungsstart bei den Auswertungen zu den motorischen Meilensteinen (Ereigniszeitanalysen) festzulegen.

k) Auswertung der Daten: Estimand

Für die primären Endpunkte und Nebenwirkungsendpunkte wird ein Estimand entsprechend der Treatment Policy Strategy benannt. Für die sekundäre Endpunkte ist dies jedoch nicht umgesetzt und entsprechend zu ergänzen.

Bei der Auswertung von stetigen Endpunkten sind Patientinnen und Patienten, die fehlende Werte aufweisen, obwohl das jeweilige Instrument für sie geeignet ist, in den Analysen entsprechend dem ITT-Prinzip zu berücksichtigen.

In den Studienunterlagen sind im Abschnitt zu den sekundären Endpunkten Angaben zum RULM zu ergänzen, diese sind bisher lediglich unter den primären Endpunkten aufgeführt.

l) Auswertung der Daten: stetige Auswertungen

Die noch fehlenden Angaben zur Teststatistik für das geplante gemischte Modell für Messwiederholungen (Mixed Model Repeated measures [MMRM]) sind zu ergänzen.

Die genaue Definition des Effektmaßes Cohen's d im Zusammenhang mit der geplanten MMRM-Analyse ist zu ergänzen.

Bezüglich der stetigen Auswertungen zum Endpunkt 6MWT ist festzulegen, dass die Interpretation der Relevanz der Ergebnisse auf Basis der Skala des Instruments (d.h. vorliegend auf Basis der Wegstrecke) erfolgt.

m) Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

Die Planung von Heterogenitätsuntersuchungen hinsichtlich der Therapieoptionen im Vergleichsarm in der Datenauswertung als Sensitivitätsanalysen ist in den Studienunterlagen weiterhin zu ergänzen.

In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass Sensitivitätsanalysen nicht nur für die primären Endpunkte, sondern auch für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt werden.

n) Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

Für die Einteilung der Subgruppen auf Basis des Medians ist a priori ein inhaltlich begründeter Trennwert festzulegen, der nicht von den Ergebnissen der Studie abhängt. Andernfalls sind die betroffenen Subgruppenmerkmale verzichtbar und zu streichen.

Die Beschreibung der geplanten Methodik für die Subgruppenanalysen ist nicht vollständig, da Angaben zur konkreten Modellierung fehlen. Dies ist entsprechend zu ergänzen.

Eine Sensitivitätsanalyse, welche Patientinnen und Patienten, die für das entsprechende Subgruppenmerkmal fehlende Werte aufweisen (fehlend bzw. unbekannt) als Subgruppe mit einbezieht, ist zu ergänzen.

o) Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Das geplante Vorgehen, Patientinnen und Patienten mit einem Propensity Score größer als 0,95 oder kleiner als 0,05 aus den Auswertungen mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) und Fine Stratification Weights auszuschließen, ist nicht sachgerecht und anzupassen.

p) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Das Vorgehen bezüglich fehlender Confounder aufgrund zu hoher Anteile an fehlenden Werten ist nicht sachgerecht, da unklar bleibt, ob die Adjustierung ausreichend und damit die Anwendung eines Verfahrens mittels Propensity Score möglich ist. Sofern die Anwendung eines Propensity Score-basierten Verfahrens nicht möglich ist, kann für die Nutzenbewertung ein naiver Vergleich ohne Adjustierung herangezogen werden. Für diesen Fall sind die Konsequenzen bei der Ergebnisinterpretation zu beachten und zu beschreiben.

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. Oktober 2024.
- III. Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 30. März 2026 vorzulegen.
- IV. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. September 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 19. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken