

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):

Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) –
Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem
Analyseplan und von Zwischenanalysen

Vom 4. Dezember 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 2025 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) Folgendes beschlossen:

- I. Es wird festgestellt, dass der pharmazeutische Unternehmer den erforderlichen Anpassungsbedarf für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in den Studienunterlagen umgesetzt hat.
- II. Unter Berücksichtigung des im Feststellungsbeschluss vom 6. Juni 2024 genannten Anpassungsbedarfs ergibt sich aus den Angaben in den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls (Version 5.01 vom 1. August 2025) und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 5.01 vom 1. August 2025), sowie aus der Prüfung des Vorgehens im Rahmen der 2. Zwischenanalyse jedoch folgender für die Umsetzung der Anforderungen nach § 58 Absatz 1 Nummer 1 VerfO als zwingend erforderlich erachteter Anpassungsbedarf für die geplanten Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung:

a) Auswertung der Daten: Confounder

Beim Umgang mit Confoundern mit einem Anteil an fehlenden Werten von über 50 % ist das für den CHOP-INTEND beschriebene Vorgehen (keine Imputation fehlender Werte und keine Berücksichtigung dieses Confounders im Propensity Score-Modell) allgemein anzuwenden. Die durch das Nichteinbeziehen von relevanten Confoundern hervorgerufene Unsicherheit muss jedoch bei der Interpretation der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten berücksichtigt werden, zum Beispiel durch die Festlegung eines konkreten Schwellenwertes für die verschobene Nullhypothese (kleiner 0,5 beziehungsweise größer 2).

b) Auswertung der Daten: Confounding bei Subgruppenanalysen

Für die Auswertung der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten ist weiterhin ein angemessenes Verfahren zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen vorab festzulegen.

c) Auswertung der Daten: Confounderadjustierung

In den Studienunterlagen liegt bezogen auf die Entscheidung, ob nach der Prüfung der Balanciertheit mittels standardisierter Differenz der Mittelwerte (SMD) nach Gewichtung ein naiver Vergleich erfolgen soll, eine Unstimmigkeit zwischen der schematischen Darstellung im Flussdiagramm und der Beschreibung des Vorgehens im Fließtext vor. Es ist sicherzustellen, dass für die vorzulegenden Auswertungen die im Text formulierte Vorgehensweise (geplanter naiver Vergleich) angewendet wird.

Das Vorgehen, Confounder mit mehreren Kategorien zu dichotomisieren, falls die Regressionsmodelle nicht konvergieren, ist zu präspezifizieren und zu begründen. Dies beinhaltet sowohl die Beschreibung, in welchen Situationen eine Dichotomisierung vorgenommen wird, als auch die konkrete Auswahl der Kategorien, die zusammengefasst werden. Um das gewählte Vorgehen zu begründen, ist es nicht sachgerecht, sich auf die Datensituation einer vorangegangenen (Zwischen)-Analyse zu beziehen. Für die finale Analyse ist die Entscheidung zur Dichotomisierung der Confounder entsprechend der Präspezifizierung anhand der dann vorliegenden Daten zu treffen.

Für den Fall, dass die SMDs für alle Confounder der ungewichteten Studienpopulationen $< 0,1$ betragen, ist zusätzlich zum naiven Vergleich eine Sensitivitätsanalyse basierend auf einer Regressionsanalyse durchzuführen, bei der die Confounder als Adjustierungsvariablen eingebunden werden.

d) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern

Die in den Studienunterlagen vorgenommenen geänderten Angaben zum geplanten Imputationsverfahren sind prinzipiell sachgerecht. Aus den Angaben geht jedoch nicht eindeutig hervor, ob es sich bei der Verknüpfung des Imputationsverfahrens mit dem Propensity Score-Verfahren um einen Within- oder Across-Ansatz handelt. Dies ist unter Berücksichtigung der Betrachtung der Balanciertheit und der Überlappung im Zusammenhang mit dem MICE (multiple Imputation mittels Chained Equations) - Verfahren festzulegen.

e) Auswertung der Daten: Zähldaten

Für die Auswertung der Zähldaten ist das negativ binomial-Modell anzuwenden. Ein Poisson-Modell kann als Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

f) Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

Sofern sich relevante Unsicherheiten bei der Datenqualität aufgrund von Einschränkungen bei der Source Data Verification einzelner Patientinnen und Patienten ergeben, sind Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten durchzuführen.

Für alle Endpunkte sind geeignete Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Daten nach dem Behandlungswechsel vorzulegen.

g) Auswertung der Daten: IPD-Metaanalyse

Wie gemäß Studienunterlagen geplant, muss bei der IPD (individuelle Patientendaten) -Metaanalyse die Datenquelle in der Analyse berücksichtigt werden.

h) Auswertung der Daten: Behandlung und Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Personen

Für die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten sind separate Angaben vorzulegen, wie viele der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Nusinersen beziehungsweise Risdiplam behandelt wurden. Zudem sind Angaben zu den Beobachtungsdauern und Behandlungswechslern vor und nach Imputation und Adjustierung mittels Propensity Score vorzulegen.

i) Auswertung der Daten: Analyse auf Registerebene

Falls bei der Analyse auf Registerebene (inklusive metaanalytischer Zusammenfassung) und der IPD-Metaanalyse verschiedene Gewichtungsverfahren verwendet werden, sind für beide Register die Effektschätzungen aus allen zur Verfügung stehenden Gewichtungsverfahren zu berechnen und darzustellen, um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen.

j) Auswertung der Daten: Endpunkte

Sofern bei Ergebnissen zu einzelnen Endpunkten Diskrepanzen zwischen dem p-Wert basierend auf dem Score-Test der IPD-Metaanalyse und dem 95 %-KI bestehen, sind diese zu diskutieren.

Für den Endpunkt Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins ist eine zusätzliche Operationalisierung als kombinierte Betrachtung des Erreichens mit dem Erhalten des jeweiligen motorischen Meilensteins durchzuführen. Dazu sind Auswertungen als Responderanalyse mit einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten durchzuführen. Zudem sind deskriptive Angaben zu den Anteilen von Patientinnen und Patienten vorzulegen, die den jeweiligen Meilenstein zu Studienbeginn:

- erreicht und im Studienverlauf behalten haben,
- erreicht und im Studienverlauf verloren haben,
- nicht erreicht und im Studienverlauf erreicht haben,
- nicht erreicht und im Studienverlauf nicht erreicht haben,
- nicht erreicht und im Studienverlauf zunächst erreicht und anschließend verloren haben.

- III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. Dezember 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken