

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):
Onasemnogen-Abepravovec (spinale Muskelatrophie) –
Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 6. Juni 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan	3
2.2	Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans	6
3.	Verfahrensablauf.....	6

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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In seiner Sitzung am 4. Februar 2021 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und die Auswertung der gewonnenen Daten umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA am 1. August 2022 fristgerecht die überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 3.01 vom 13. Juli 2022) übermittelt. Die Studienunterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft.

Mit Feststellungsbeschluss des G-BA vom 20. Oktober 2022 wurden dem pharmazeutischen Unternehmer die für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll und dem SAP (Version 3.01 vom 13. Juli 2022) mitgeteilt. Mit Änderungsbeschluss des G-BA vom 21. September 2023 wurde zudem eine Änderung des Komparators für die Forderung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec beschlossen. Im Änderungsbeschluss wurde festgehalten, dass die Änderung des Komparators seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen eines Addendums zum Studienprotokoll und zum Statistischen Analyseplan für die AbD-Studie umzusetzen und zur Überprüfung vorzulegen ist.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Februar 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.

Es wird festgestellt, dass der pharmazeutische Unternehmer den im Feststellungsbeschluss vom 20. Oktober 2022 und im Änderungsbeschluss vom 21. September 2023 genannten Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen sachgerecht umgesetzt hat. An den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls (Version 4.01 vom 26. Januar 2024) und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 4.00 vom 8. Januar 2024) ergibt sich jedoch weiterer Anpassungsbedarf.

Dieser Anpassungsbedarf ergibt sich zum einen aufgrund von durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Änderungen bzw. Anpassungen in der vorliegenden 4. Version der Studienunterlagen, welche über den in den Feststellungsbeschlüssen dargelegten Änderungsbedarf hinausgehen und dadurch Folgeänderungen nach sich ziehen, und zum anderen aufgrund einer geplanten methodischen Vorgehensweise bezüglich der Confounderadjustierung bei der Auswertung der Daten.

Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss werden die weiteren für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 4.01 vom 26. Januar 2024) und dem SAP (Version 4.00 vom 8. Januar 2024) festgelegt und begründet.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

a) Interpretation der Daten (Confounder): Ulnar CMAP

In der 4. Version der Studienunterlagen wurde das für eine Sensitivitätsanalyse zur Confounderadjustierung vorgesehene „Ulnar Compound muscle action potential (CMAP)“ aufgrund fehlender Daten als Confounder gestrichen. Die Begründung für die Streichung ist nicht ausreichend. Die Konsequenz der fehlenden Daten und der dadurch fehlenden Sensitivitätsanalyse sind bei der Interpretation der Ergebnisse, beispielsweise bei der verschobenen Nullhypothese, zu berücksichtigen.

Dies ist in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

b) Interpretation der Daten (Confounder): CHOP-INTEND

In der 4. Version der Studienunterlagen wurde für den Confounder „Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)“ eine neue Kategorie („n.a.“) eingefügt. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, diese aufgrund der Entwicklungen bei der Studiendurchführung eingeführt zu haben. In der Methodik und den Ergebnissen zur 1. Zwischenanalyse ist die Kategorie „n.a.“ hingegen nicht aufgeführt. Die Begründung für die Aufnahme der neuen Kategorie ist nicht ausreichend. Sofern die Kategorie „n.a.“ eingefügt wurde, um diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigen zu können, bei denen der CHOP-INTEND nicht erhoben wird, ist sicherzustellen, dass fehlende Werte bei Patientinnen und Patienten, bei denen der CHOP-INTEND theoretisch erhoben werden kann, imputiert werden.

Das Vorgehen ist in den Studienunterlagen entsprechend zu beschreiben.

c) Auswertung der Daten: Confounding bei Subgruppenanalysen

In der 4. Version der Studienunterlagen wurde eine Passage zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen gestrichen, in der angegeben war, dass für jede auf einem Confounder basierende Subgruppenanalyse eine neue Propensity Score-Gewichtung gemäß der im SAP beschriebenen Verfahren bestimmt wird, wobei der Confounder selbst nicht Teil der logistischen Regression ist. Das beschriebene Vorgehen in der Version 3.01 war sachgerecht. Die Streichung der Angaben zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen ist rückgängig zu machen, da dies potenziell Verzerrungen zur Folge haben kann. In den Studienunterlagen ist ein angemessenes Verfahren zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen zu ergänzen. Als Beispiel für einen in der Literatur beschriebenen Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen wird auf eine Publikation von Wang et al. aus dem Jahre 2017 verwiesen¹.

d) Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

In der 4. Version der Studienunterlagen bestehen Inkonsistenzen zwischen Studienprotokoll und SAP bei den Angaben zu den Sensitivitätsanalysen. Im SAP sind beispielsweise Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten zur motorischen Funktion aufgeführt, die im Studienprotokoll nicht benannt sind. Darüber hinaus wurde im SAP die zusätzliche Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung von „Carry-over“-Effekten von Nusinersen, bei der als Zeitpunkt der Zensierung der Zeitpunkt der theoretisch nächsten Applikation von Nusinersen festgelegt wird, aufgrund der Ergänzung des Komparators um Risdiplam gestrichen. Zum aktuellen Zeitpunkt ist jedoch unklar, wie hoch der Anteil an mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zum Studienende sein wird. Da die Sensitivitätsanalyse umso relevanter ist, je höher der Anteil an Patientinnen und Patienten ist, die mit Nusinersen behandelt werden, ist die Streichung nicht sachgerecht.

Die Sensitivitätsanalyse zur Berücksichtigung von „Carry-over“-Effekten von Nusinersen bei Behandlungswechsel ist daher in den Studienunterlagen beizubehalten, zudem sind die Inkonsistenzen bei den Angaben zu den Sensitivitätsanalysen zu beheben.

e) Auswertung der Daten: Confounderadjustierung

¹ Wang SV, He M, Jin Y et al. A review of the performance of different methods for propensity score matched subgroup analyses and a summary of their application in peer-reviewed research studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(12): 1507-1512.

Der pharmazeutische Unternehmer plant für die Hauptanalysen eine Confounderadjustierung anhand des Standardized Mortality Ratio Weighting (SMRW-Gewichtung) und der Fine Stratification Weights (FSW), welche sich auf den Average Treatment Effect among Treated (ATT) beziehen. Der ATT beschreibt den Effekt in der mit der Intervention behandelten Patientenpopulation. Bei der Planung einer nicht randomisierten Studie sollte die Zielpopulation entsprechend einer Target Trial Emulation nach klaren, für beide Behandlungsgruppen geltenden Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert werden, sodass für die Analysen eine möglichst repräsentative Patientenpopulation herangezogen wird². Der entsprechende Effekt in der Zielpopulation entspricht dem Average Treatment Effect (ATE). Die geplante Analyseverfahren ist daher nicht sachgerecht.

In den Studienunterlagen sind geeignete Analyseverfahren, welche sich auf den Average Treatment Effect (ATE) beziehen, zu hinterlegen.

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

Die in den Studienunterlagen beschriebene Methode der multiplen Imputation mittels Fully Conditional Specification (FCS) / Chained Equations (MICE) für fehlende Werte bei Confoundern ist prinzipiell geeignet. Aus den Angaben ergibt sich jedoch nicht, wie die multiple Imputation konkret mit der Schätzung der Propensity Scores und der nachfolgenden Effektschätzung für die Endpunkte zusammengebracht werden soll. Dies betrifft die Einschätzung der Balanciertheit und der Überlappung sowie die Modellauswahl zum Propensity Score-Verfahren.

Das genaue Vorgehen ist vom pharmazeutischen Unternehmer in den Studienunterlagen zu spezifizieren.

g) Auswertung der Daten: finale Fallzahlschätzung

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Addendum 4 des aktuellen Studienprotokolls Version 4.01 eine aktualisierte Fallzahlschätzung und eine Prüfung auf Vergeblichkeit vor. Er weist jedoch gleichzeitig auf relevante Unsicherheiten in Bezug auf eine aktualisierte Fallzahlschätzung hin, unter anderem aufgrund der Einführung des Neugeborenen Screenings auf SMA in Deutschland, aufgrund derer eine finale Fallzahlschätzung sowie eine Prüfung auf Vergeblichkeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll machbar seien.

Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Gründe mit Bezug auf die Unsicherheit der Entwicklung der Patientenzahlen im weiteren Verlauf der

² Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764.

anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind nachvollziehbar. Im Studienprotokoll ist festzulegen, dass eine finale Fallzahlschätzung sowie eine Prüfung auf Vergeblichkeit zur 2. Zwischenanalyse 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 Überprüfung bis zum 4. August 2025 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. Verfahrensablauf

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec gemäß den Angaben im Beschluss vom 20. Oktober 2022 und im Änderungsbeschluss vom 21. September 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 6. Juni 2024 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 4.01 vom 26. Januar 2024) und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 4.00 vom 8. Januar 2024) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	15. April 2024 2. Mai 2024	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP)

	13. Mai 2024	
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP)
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP)

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken