

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

Vom 19. September 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.....	10
3.	Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	11
4.	Verfahrensablauf	11

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 21. Juli 2022 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Risdiplam gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an die Auswertungen umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA mit Schreiben vom 15. August 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 4. April 2024 wurden dem pharmazeutischen Unternehmer die für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll und dem SAP mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht zum 2. Mai 2024 die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP an den G-BA übermittelt.

Im Feststellungsbeschluss vom 4. April 2024 hat der G-BA unter anderem eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation möglicher weiterer potenzieller Confounder gefordert, da für die geforderte anwendungsbegleitende Datenerhebung für Risdiplam im Vergleich zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec zusätzlich Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 Teil der Fragestellung sind.

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA mit Einreichung der überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP mitgeteilt, dass eine entsprechende systematische Literaturrecherche zur Identifikation möglicher weiterer potenzieller Confounder durchgeführt werde, jedoch eine mehrwöchige Bearbeitungszeit benötige. Die Ergebnisse der aktualisierten Confounder-Recherche würden nach Fertigstellung eingereicht werden.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde daher aufgefordert, eine überarbeitete Version des Studienprotokolls, inklusive der Confounderrecherche, und des SAP bis zum 28. Juni 2024 nachzureichen.

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

Die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP wurden vom G-BA unter Einbindung des IQWiG geprüft.

Auf Basis dieser Prüfung ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass die Umsetzung der Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und an die Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten und dem G-BA zur Überprüfung übermittelten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan unter der Auflagen als erfüllt anzusehen ist, 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, 25.06.2024) und dem Statistischen Analyseplan (Version 3.0, 25.06.2024) festgelegt und begründet.

Der G-BA geht 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) Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

In den Studienunterlagen fehlt die Beschreibung, dass alle Baselinecharakteristika zum Indexdatum erhoben werden. Dies ist zu ergänzen.

Für die Einschlusskriterien fehlt - analog zu den Endpunkten und Confoundern- die beauftragte Angabe der relevanten Datenfelder mit ihrer Operationalisierung im Register SMARtCARE in den Studienunterlagen. Die Angaben sind zu ergänzen.

b) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Morbidität

Der pharmazeutische Unternehmer hat einen altersgerechten Einsatz für die Messinstrumente HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale-Extended) und

RULM (Revised Upper Limb Module) bei SMA Typ 2 und 3 in den Studienunterlagen beschrieben. Diese sollen entsprechend der Erhebungspraxis im SMARtCARE-Register nur bei Patientinnen und Patienten > 2 Jahren eingesetzt werden (der HFMSE zusätzlich nur bei sitzfähigen Patientinnen und Patienten). Die Auswertungen zur Veränderung im Vergleich zu Baseline für diese Endpunkte sollen nur Patientinnen und Patienten einschließen, für die ein Baselinewert vorliegt. Die geplante Vorgehensweise führt jedoch dazu, dass für Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn ≤ 2 Jahre waren (insbesondere relevant für SMA Typ 2) 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 präsymptomatische und SMA Typ 1 Patientinnen und Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer eine Erhebung der Endpunkte zum Erhalt der drei Meilensteine Sitzen, Stehen und Gehen in den Studienunterlagen ergänzt. Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 wurde lediglich der Erhalt des Meilensteins Gehen aufgenommen. Für die beiden Patientenpopulationen sind entsprechend Endpunkte zum Erhalt der Meilensteine Sitzen und Stehen zu ergänzen.

d) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, bulbäre Funktion

Für die geplante Operationalisierung zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die altersgerechte Scores in den Subskalen expressive Sprache und rezeptive Sprache des Bayley III erreichen, fehlt eine Begründung dafür, dass ein Growth Score, der über dem 5. Perzentilrang von gesunden Kindern liegt, eine inhaltlich sinnvolle Responseschwelle für die Bewertung als altersgerechter Score darstellt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geplante Ersetzung fehlender Werte als Non Responder ist zudem nicht sachgerecht. Auch die entsprechend der Richtlinien zur Verlaufsbeobachtung des SMARtCARE-Registers geplante nur einmalige Erhebung im Alter von 24 Monaten ist für die vorliegende Fragestellung 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. „UEs, die zum Tod führen“ werden zwar nicht direkt im SMARtCARE-Register erhoben, die Angaben im Freitextfeld der Variable „Todesursache“ können aber herangezogen werden, um einen Todesfall durch ein UE bedingt zu klassifizieren. Die Komponente „UEs, die zum Tod führen“ ist daher 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 in diesen Fällen 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. Richtwerte für angemessene Grenzen einer verschobenen Nullhypothese können die in den Publikationen von Cohen (1988)¹ bzw. Rosenthal (1996)² angegebenen Grenzen für große bzw. sehr große Effekte sein (SMD > 0,8 bzw. SMD > 1,3).

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

1 Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale: Erlbaum; 1988.

2 Rosenthal JA. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. Journal of Social Service Research 1996; 21(4): 37-59

Die Auflage, dass bei Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten immer die Auswertung, die den längsten möglichen Beobachtungszeitraum berücksichtigt, als primäre Analyse darzustellen ist, wurde nur für den primären Endpunkt im Studienprotokoll und SAP ergänzt. Die Umsetzung der Auflage fehlt für sekundäre Endpunkte und ist entsprechend zu ergänzen.

Die Auswertungen zu den motorischen Meilensteinen wurden in Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis Erreichen des motorischen Meilensteins) geändert, als Beobachtungsstart muss jedoch das Indexdatum herangezogen werden. Dies ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

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.

Die Auswertung von stetigen Endpunkten entspricht nicht dem ITT-Prinzip, da nur Patientinnen und Patienten mit Baselinewert und mit beobachtetem Wert zum Auswertzeitpunkt berücksichtigt werden. Die Nichtberücksichtigung ist lediglich sachgerecht, wenn die fehlenden Werte aufgrund des nicht altersgerechten Einsatzes dieser Instrumente bedingt sind (die damit einhergehenden inhaltlichen Probleme bestehen jedoch weiterhin (*siehe Outcome, Morbidität*)). Dies führt bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 dazu, dass sich die Angaben für den primären Endpunkt widersprechen: obwohl ein Estimand entsprechend der Treatment Policy Strategy geplant ist, wird das ITT-Prinzip ggf. verletzt. 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 daher 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

In den Studienunterlagen fehlen weiterhin Angaben zur Teststatistik, da die Parameterschätzungen aus einem MMRM (Mixed Model Repeated measures) verschiedene Effektschätzungen erlauben. Es können Unterschiede in den Änderungen zum Ausgangswert zwischen den Therapiearmen zu bestimmten Zeitpunkten geschätzt werden, aber auch Unterschiede in den über den Studienverlauf gemittelten Änderungen. Die Effektschätzungen können zu relevant unterschiedlichen Ergebnissen führen. Die fehlenden Angaben zur Teststatistik sind weiterhin zu ergänzen.

Es wird beschrieben, dass zur Auswertung stetiger Endpunkte das Effektmaß Cohen's d mittels Effektschätzungen und Standardabweichungen für die Mittelwerte aus einem

MMRM herangezogen wird. Aus einem MMRM ergeben sich keine Standardabweichungen, sondern nur Standardfehler für die zu schätzenden Parameter des MMRM. Es bleibt daher unklar, wie die gepoolte Standardabweichung für Cohen's d für beobachtete Werte angenähert wird. 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

Bezüglich der beauftragten Planung von Heterogenitätsuntersuchungen hinsichtlich der Therapieoptionen in der Datenauswertung im Vergleichsarm als Sensitivitätsanalysen, sind in den Studienunterlagen getrennte Auswertungen für die Intervention gegenüber den Therapieoptionen im Kontrollarm beschrieben. Dies ist nicht sachgerecht, da keine Heterogenitätsuntersuchungen beschrieben werden. Ein Ansatz wäre, die Daten im Sinne einer dreiarmligen Studie aufzufassen und entsprechende statistische Verfahren anzuwenden. Die Planung der genannten Heterogenitätsuntersuchungen ist entsprechend weiterhin zu ergänzen.

Sensitivitätsanalysen sollten zudem nicht nur für die primären Endpunkte, sondern auch für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt werden. Dies ist entsprechend anzupassen.

n) Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

Es wird weiterhin keine inhaltliche Rationale für die Einteilung der Subgruppen auf Basis des Medians angegeben, dies betrifft die Subgruppenmerkmale „CHOP-INTEND zu Baseline“ und „HFMSSE zu Baseline“. Es ist a priori ein inhaltlich begründeter Trennwert festzulegen, der nicht von den Ergebnissen der Studie abhängt. Andernfalls sind diese 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.

Patientinnen und Patienten, die für das entsprechende Subgruppenmerkmal fehlende Werte aufweisen (fehlend bzw. unbekannt) werden geplant aus der Analyse ausgeschlossen. Diesbezüglich ist eine Sensitivitätsanalyse, welche diese Patientinnen und Patienten als Subgruppe mit einbezieht, zu ergänzen.

o) Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Für die Auswertungen mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) und Fine Stratification Weights sollen Patientinnen und Patienten mit einem Propensity Score größer als 0,95 oder kleiner als 0,05 aus der Analyse ausgeschlossen werden. Eine Begründung oder Literaturreferenz wird nicht angegeben. Das Vorgehen ist nicht

sachgerecht. Ein Vorgehen mit festen Schwellenwerten ist nicht empfehlenswert, da aufgrund der fixen Werte nicht ausreichend sicher ist, ob ein potenzielles Confounding ausreichend berücksichtigt wird. Stattdessen sollten Verfahren mit relativen Schwellenwerten (bspw. unteres bzw. oberes 5 %-Perzentil) basierend auf den beobachteten Verteilungen der Propensity Scores angewendet werden. Dies ist entsprechend anzupassen.

p) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Das Vorgehen bezüglich fehlender Confounder aufgrund zu hoher Anteile an fehlenden Werten ist nicht sachgerecht. Es ist lediglich vorgesehen, die Datenlage zu beschreiben. Mögliche Konsequenzen beim Ausschluss von Confoundern für die Interpretation der Ergebnisse werden nicht angeführt. Es bleibt daher unklar, ob die Adjustierung ausreichend und damit die Anwendung eines Verfahrens mittels Propensity Score möglich ist. Sofern die Anwendung eines Propensity Score-basierenden 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.

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

Zwecks Übersicht zu den geplanten Erhebungszeitpunkten im Beobachtungsverlauf hat der pharmazeutische Unternehmer konkretisierte Angaben zur Erhebung der einzelnen Endpunkte in den Studienunterlagen ergänzt. Zur besseren Übersicht wäre jedoch ein Erhebungsplan, auch vor dem Hintergrund der Vielzahl der geplanten Endpunkte, weiterhin empfehlenswert.

b) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Unerwünschte Ereignisse (UE)

Der geplante Endpunkt zur Anzahl der UEs, die zu einer ungeplanten Hospitalisierung führen, wurde in den Studienunterlagen angepasst und bezieht sich jetzt auf jegliche Hospitalisierungen. Dieser Endpunkt ist jedoch weiterhin nicht relevant für die Nutzenbewertung. Eine Streichung des Endpunktes wird daher empfohlen.

c) Datenquelle: Vollständigkeit der Daten /Source Data Verification

Die beauftragten Angaben zu den Konsequenzen, die aus der geplanten Source Data Verification (SDV) gezogen werden, fehlen weiterhin. Es wird empfohlen, diese zu ergänzen, bei Auffälligkeiten könnten beispielsweise spezifische Schulungen angeboten oder die Monitoringmaßnahmen in Zentren mit Auffälligkeiten erweitert werden.

d) Datenquelle: Meldezeitpunkte

Es ist fraglich, ob die in den Studienunterlagen vorgenommene Ergänzung, dass die Dateneingabe in den eCRF so zeitnah wie möglich erfolgen soll, eine fristgerechte Einreichung der Daten für Zwischenanalysen bzw. erneute Nutzenbewertung sicherstellen kann. Es wird empfohlen, in den Studienunterlagen zu ergänzen, dass sichergestellt wird, dass zu den Datenschnitten für die Zwischenanalysen, alle bis dahin erhobenen Daten zur Verfügung stehen. Eine Sicherstellung kann z.B. durch Studienmonitore unterstützt werden.

e) Studiendesign: Angaben zum Verlauf der Datenerhebung

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass zum ersten Statusreport 6 Monate nach Studienbeginn, wenn möglich, auch Analysen zu prospektiv eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorgelegt werden. Darüber hinaus wird empfohlen, den Zeitpunkt für den geplanten Datenschnitt ebenfalls anzupassen. Dieser ist für diese Analyse weiterhin zu Studienbeginn geplant (und damit mit einer Vorlaufzeit von 6 Monaten). Da für die Verlaufserhebung lediglich deskriptive Analysen erforderlich sind, sollte eine kürzere Latenzzeit ausreichend sein, die ermöglicht, auch bereits zur ersten Verlaufserhebung Daten zu prospektiv eingeschlossenen Patientinnen und Patienten abzubilden.

f) Auswertung der Daten: Responderanalysen

Die Angaben zur geplanten Teststatistik für die geplanten Responderanalysen wurden, wie beauftragt, ergänzt. Die Effektmaße ARR und RR werden jedoch nicht mittels einer logistischen Regression, also einer Regression mit der Logit-Funktion als Link-Funktion geschätzt, dazu sind als Linkfunktion die Identität (ARR) bzw. die log-Funktion (RR) notwendig. Eine entsprechende Ergänzung wird empfohlen.

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 30. 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. Oktober 2024.

4. Verfahrensablauf

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen für den Wirkstoff Risdiplam gemäß den Angaben im Beschluss vom 21. Juli 2022 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 19. September 2024 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 3.0, 26.04.2024) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0, 26.04.2024) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	1. August 2024 19. August 2024 5. September 2024	Beratung zum Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP)
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2024	Beratung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP
Plenum	19. September 2024	Beschlussfassung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP

Berlin, den 19. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken