

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

Vom 4. Dezember 2025

Inhalt

| | | |
|----|---------------------------------|---|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 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.

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 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 IQWiG geprüft.

Mit Beschluss vom 6. Juni 2024 wurde 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) ergab sich jedoch weiterer Anpassungsbedarf. Im Beschluss wurde festgehalten, dass die überarbeiteten Studienunterlagen dem G-BA zur Überprüfung vorzulegen sind.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht zum 2. August 2025 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 IQWiG geprüft.

Zeitgleich ist eine Prüfung des Vorgehens der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten im Rahmen der Zwischenanalyse 54 Monate nach Beschlussdatum erfolgt. Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss werden die sich aus den Prüfungen ergebenden für zwingend erforderlich erachteten Anpassungen für die geplanten Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten für die erneute Nutzenbewertung festgelegt und begründet.

Zu den zwingend erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

a) Interpretation der Daten: Confounder

In den Studienunterlagen ist für den potentiellen Confounder CHOP-INTEND beschrieben, dass aufgrund eines Anteils fehlender Werte zu Baseline über 50 % keine Imputation fehlender Werte und keine Berücksichtigung dieses Confounders im Propensity Score-Modell erfolgt.

Das für den CHOP-INTEND beschriebene Vorgehen ist sachgerecht und ist daher beim Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern mit einem Anteil an fehlenden Werten von über 50 % 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. Während gemäß der textlichen Beschreibung geplant ist, einen naiven Vergleich durchzuführen, sollte ein (oder mehrere) Confounder nach der Anwendung der Propensity Score-Verfahren eine $SMD > 0,25$ aufweisen, geht dies aus dem Flussdiagramm nicht eindeutig hervor. Es ist sicherzustellen, dass für die

vorzulegenden Auswertungen die im Text formulierte Vorgehensweise 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

In den Studienunterlagen wurde die Auswertung der Zähldaten geändert. Dabei wurde das statistische Modell für die Effektschätzung von einem negativ binomial-Modell zu einem Poisson-Modell geändert. Es bleibt unklar, warum diese Änderungen vorgenommen wurden, insbesondere da das negativ binomial-Modell in der vorliegenden Situation das angemessenere Modell ist.

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. Nach derzeitiger Planung werden diese Sensitivitätsanalysen nur für Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

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 dazu vorzulegen sind, 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 Scores 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

Bei den Ergebnissen zum Endpunkt Zeit bis zum Erreichen des eigenständigen Sitzens in Fragestellung 1 (präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit ≤ 2 SMN2 Kopien) ist der p-Wert basierend auf dem Score-Test der IPD-Metaanalyse nicht plausibel. Dies zeigt sich dadurch, dass das 95 %-KI knapp die 1 überdeckt, der p-Wert deutlich kleiner als das Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist. 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.

Die aktuell geplante Operationalisierung für den Endpunkt Verlust der motorischen Meilensteine ist methodisch problematisch. Der Großteil der Patientinnen und Patienten steht bei Studienbeginn unter Risiko für das Erreichen der motorischen Meilensteine. Entsprechend können diese erst im Verlauf der AbD (nach Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins) unter Risiko für den Verlust der motorischen Meilensteine stehen. Da für diese Patientinnen und Patienten keine Erhebung der Confounder zu diesem Zeitpunkt (neue Baselineerhebung für diese Patientinnen und Patienten) stattfindet, ist keine adäquate Adjustierung möglich.

Für den Endpunkt Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins wird daher als zusätzliche Operationalisierung die Betrachtung des Erreichens kombiniert mit dem Erhalten des jeweiligen motorischen Meilensteins als sinnvoll erachtet. 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.

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 6. Juni 2024 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 4. Dezember 2025 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 5.01 vom 1. August 2025) und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 5.01 vom 1. August 2025), sowie der Zwischenanalyse 54 Monate nach Beschlussdatum beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| AG AbD | 6. November 2025 17. November 2025 | Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP) und der Zwischenanalyse |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. November 2025 | Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP) und der Zwischenanalyse |
| Plenum | 4. Dezember 2025 | Beschlussfassung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP) und der Zwischenanalyse |

Berlin, den 4. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken