

# **Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie): Prüfung des Studienprotokolls (Version 5.01) und des statistischen Analyseplans (Version 5.01)**

## **6. Addendum zum Projekt A20-61 (AbD-Konzept)**

### **ADDENDUM (ABD-KONZEPT)**

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie): Prüfung des Studienprotokolls (Version 5.01) und des statistischen Analyseplans (Version 5.01) – 6. Addendum zum Projekt A20-61

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

04.08.2025

## **Interne Projektnummer**

A25-102

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A25-102>

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie): Prüfung des Studienprotokolls (Version 5.01) und des statistischen Analyseplans (Version 5.01); 6. Addendum zum Projekt A20-61 (AbD-Konzept) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-102>.

**Schlagwörter**

Onasemnogen Abeparvovec, Muskelatrophie – spinale, Register, Nutzenbewertung, Forschungsdesign, Peer Review – Forschung

**Keywords**

Onasemnogene Abeparvovec, Muscular Atrophy – Spinal, Registries, Benefit Assessment, Research Design, Peer Review – Research

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christina Keksel
- Katharina Hirsch
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>v</b> |
| <b>1 Hintergrund.....</b>   | <b>1</b> |
| <b>2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Onasemnogen-Abeparvovec .....</b> | <b>2</b> |
| <b>2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen .....</b>          | <b>2</b> |
| <b>2.2 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU .....</b>         | <b>2</b> |
| 2.2.1 Interpretation der Daten (Confounder): Ulnar CMAP .....                         | 2        |
| 2.2.2 Interpretation der Daten (Confounder): CHOP-INTEND .....                        | 2        |
| 2.2.3 Auswertung der Daten: Confounding bei Subgruppenanalysen.....                   | 3        |
| 2.2.4 Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen .....                               | 3        |
| 2.2.5 Auswertung der Daten: Confounderadjustierung.....                               | 4        |
| 2.2.6 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern .....         | 5        |
| 2.2.7 Auswertung der Daten: finale Fallzahlsschätzung .....                           | 6        |
| <b>2.3 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen .....</b>                         | <b>7</b> |
| <b>2.4 Zusammenfassung und Fazit .....</b>  | <b>8</b> |
| <b>3 Literatur .....</b>  | <b>9</b> |

# Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung   | Bedeutung  |
|-------------|--|
| AbD         | Anwendungsbegleitende Datenerhebung  |
| ATE         | Average Treatment Effect   |
| ATT         | Average Treatment Effect among Treated                                     |
| CHOP-INTEND | Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders |
| CMAP        | Compound muscle action potential   |
| FCS         | Fully Conditional Specification  |
| FSW         | Fine Stratification Weights  |
| G-BA        | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| IQWiG       | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen           |
| MICE        | multiple Imputation mittels Chained Equations                              |
| pU          | pharmazeutischer Unternehmer   |
| SAP         | statistischer Analyseplan  |
| SGB         | Sozialgesetzbuch   |
| SMA         | spinale Muskelatrophie   |
| SMD         | standardisierte Differenz der Mittelwerte                                  |
| SMN         | Survival of Motor Neuron   |
| SMRW        | Standardized Mortality Ratio Weighting                                     |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 04.08.2025 mit der Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zu Onasemnogen-Abeparvovec beauftragt.

In seiner Sitzung am 04.02.2021 hat der G-BA beschlossen, eine AbD und Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für Onasemnogen-Abeparvovec in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit 5q-assozierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im Survival-of-Motor-Neuron(SMN)1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assozierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens zu fordern [1,2]. Dem Beschluss liegt unter anderem das vom IQWiG erstellte Konzept für eine AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec zugrunde (Rapid Report A20-61 vom 01.10.2020) [3].

Die im Anschluss vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und SAP (Versionen 1.01 bis 4.01 [4-11]) hat der G-BA dem IQWiG jeweils mit dem Auftrag übermittelt, zu prüfen, ob die Anforderungen des G-BA umgesetzt wurden [12-15].

Mit Beschluss vom 06.06.2024 [16,17] hat der G-BA festgestellt, dass der pU die im Beschluss vom 20.10.2022 und im Änderungsbeschluss vom 21.09.2023 genannten Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen sachgerecht umgesetzt hat, sich jedoch weiterer Anpassungsbedarf an den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des SAPs ergibt. Die AbD konnte daher nur unter der Auflage weitergeführt werden, dass als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden.

Gegenstand des vorliegenden Addendums ist die Prüfung, ob die in dem Beschluss des G-BA vom 06.06.2024 beschriebenen Anforderungen in der am 04.08.2025 mit der 2. Zwischenanalyse nach 54 Monaten übermittelten 5. Version des Studienprotokolls [18] und des SAP [19] vollständig umgesetzt wurden.

## 2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Onasemnogen-Abeparvovec

### 2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen

Der pU hat das Studienprotokoll und den SAP auf Basis der Anforderungen des G-BA Beschlusses vom 06.06.2024 überarbeitet. Die Prüfung von Studienprotokoll und SAP (jeweils Version 5.01) bezieht sich ausschließlich auf die in dem Beschluss genannten noch vorzunehmenden Anpassungen. Darüber hinaus wird ausschließlich die vom pU als G-BA-Ansatz benannte Studienplanung kommentiert.

### 2.2 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU

#### 2.2.1 Interpretation der Daten (Confounder): Ulnar CMAP

##### Auflage des G-BA

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 zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen ist in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

##### Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass die Sensitivitätsanalyse mit dem Confounder Ulnar CMAP aufgrund fehlender Daten nicht durchführbar ist und die daraus resultierende Unsicherheit durch das Anlegen einer verschobenen Nullhypothese bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wird.

##### Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht, sofern die durch das Nichteinbeziehen von relevanten Confoundern, z. B. aufgrund von fehlenden Werten, hervorgerufene Unsicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wird, z. B. durch die Festlegung eines konkreten Schwellenwertes für die verschobene Nullhypothese (kleiner 0,5 bzw. größer 2).

#### 2.2.2 Interpretation der Daten (Confounder): CHOP-INTEND

##### Auflage des G-BA

In der 4. Version der Studienunterlagen wurde für den Confounder „Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)“ aufgrund der Entwicklungen bei der Studiendurchführung die neue Kategorie („n. a.“) eingefügt. Die Begründung 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.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde die in der vorherigen Version als Referenzkategorie ergänzte Kategorie („n. a.“) entfernt.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

#### **2.2.3 Auswertung der Daten: Confounding bei Subgruppenanalysen**

##### **Auflage des G-BA**

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. Die Streichung ist nicht sachgerecht, da dies potenziell Verzerrungen zur Folge haben kann.

In den Studienunterlagen ist ein angemessenes Verfahren zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen zu ergänzen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Die Streichung der Textpassage zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen wurde in den Studienunterlagen rückgängig gemacht.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU vorgenommenen Änderungen entsprechen nicht vollständig den Vorgaben des G-BA. Es ist ein angemessenes Verfahren zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen (z. B. Wang 2018 [20]) zu ergänzen.

#### **2.2.4 Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen**

##### **Auflage des G-BA**

In der 4. Version der Studienunterlagen bestehen Inkonsistenzen zwischen Studienprotokoll und SAP bei den Angaben zu den Sensitivitätsanalysen. 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. Dies ist 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.

### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde die Streichung der Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung von „Carry-over“-Effekten von Nusinersen rückgängig gemacht. Zur Vermeidung von Inkonsistenzen wird auf eine Auflistung der Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll verzichtet und auf den SAP verwiesen.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

#### **2.2.5 Auswertung der Daten: Confounderadjustierung**

##### **Auflage des G-BA**

Der pU 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. Die geplanten Analysemethode ist nicht sachgerecht.

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

### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde der ATT- durch den ATE-Estimand ersetzt. Die Propensity Score-Verfahren wurden entsprechend angepasst. Für die FSW wurde die Formel der Gewichtung ersetzt, welche nun den Gewichten des ATE-Estimand entspricht. Weiterhin wurde das Verfahren SMRW durch das Verfahren IPTW ersetzt, mit entsprechenden Angaben zu Gewichtung und Trimming. Entsprechende Änderungen wurden auch im Flussdiagramm (Abbildung 3 des SAP Version 5.01) zur finalen Wahl des Analyseverfahrens vorgenommen.

Darüber hinaus erfolgt bei der Wahl der Analyseverfahren die Prüfung der Balanciertheit mittels der standardisierten Differenz der Mittelwerte (SMD). Wenn vor der Gewichtung für alle Confounder die SMD kleiner als 0,1 ist, soll ein naiver Vergleich erfolgen. Liegt die SMD bei mindestens einem Confounder zwischen 0,1 und 0,25 soll diejenige Gewichtung (FSW oder IPTW) verwendet werden, deren Summe über alle SMDs mit der jeweiligen Gewichtung am kleinsten ist. Wenn nach der Gewichtung mindestens eine SMD größer als 0,25 ist, soll ein naiver Vergleich erfolgen.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind zum Großteil sachgerecht. Jedoch gibt es eine Unstimmigkeit zwischen der schematischen Darstellung im Flussdiagramm und der Beschreibung des Vorgehens im Fließtext. Dies betrifft die Entscheidung ob nach der Prüfung der Balanciertheit mittels SMD nach Gewichtung ein naiver Vergleich erfolgen soll.

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 Analysen die im Text formulierte Vorgehensweise angewendet wird.

#### **2.2.6 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern**

##### **Auflage des G-BA**

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.

Das genaue Vorgehen ist vom pU in den Studienunterlagen zu spezifizieren.

##### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde bei der Beschreibung des Imputationsverfahrens ergänzt, dass fehlende Werte ab einem Anteil von mehr als 5 % mittels MICE (R-Paket MICE mittels „predictive mean matching“ Methode) ersetzt werden sollen, wobei 100 imputierte Datensätze erzeugt werden. Es sollen für jede der 100 Stichproben logistische Regressionen berechnet werden und die Ergebnisse gemäß Rubin's-Regel zusammengefasst werden.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vorgenommenen Änderungen sind nicht ausreichend. Zwar sind die Angaben zum geplanten Imputationsverfahren sachgerecht, jedoch geht aus den Angaben nicht eindeutig hervor, ob es sich bei der Verknüpfung des Imputationsverfahrens mit dem Propensity Score-Verfahren um einen Within- oder Across-Ansatz handelt [21]. Dies ist festzulegen. Dabei sollte auch die Betrachtung der Balanciertheit und der Überlappung im Zusammenhang mit dem MICE-Verfahren in den Studienunterlagen adressiert werden.

## 2.2.7 Auswertung der Daten: finale Fallzahlschätzung

### Auflage des G-BA

Der pU legt im Addendum 4 des aktuellen Studienprotokolls Version 4.01 eine aktualisierte Fallzahlschätzung und eine Prüfung auf Vergeglichkeit vor. Er weist jedoch gleichzeitig auf relevante Unsicherheiten hin, aufgrund derer eine finale Fallzahlschätzung sowie eine Prüfung auf Vergeglichkeit der AbD zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll machbar seien.

Die seitens des pU angegebenen Gründe mit Bezug auf die Unsicherheit der Entwicklung der Patientenzahlen im weiteren Verlauf der AbD sind nachvollziehbar. Im Studienprotokoll ist festzulegen, dass eine finale Fallzahlschätzung sowie eine Prüfung auf Vergeglichkeit zur 2. Zwischenanalyse erfolgt.

### Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

#### *Erwartete Patientenzahlen*

In den Studienunterlagen liegen pro Fragestellung aktualisierte Angaben zur erwarteten Anzahl an Patientinnen und Patienten vor, die voraussichtlich bis zur finalen Analyse (31.12.2026) in die AbD eingeschlossen werden können. Die dabei vorgenommene Extrapolation basiert auf Daten der 2. Zwischenanalyse. Hierbei wurde angenommen, dass so viele Patientinnen und Patienten zusätzlich rekrutiert werden wie im Zeitraum von August 2023 – Dezember 2024. Aspekte des gewählten Propensity Score-Verfahrens, welche die Patientenzahl beeinflussen, wurden nicht berücksichtigt.

#### *Fallzahlplanung*

Darüber hinaus liegen in den Studienunterlagen aktualisierte Fallzahlkalkulationen basierend auf den Ergebnissen der 2. Zwischenanalyse sowie den aktualisierten Patientenzahlen vor. Wo möglich wurden solche Endpunkte für die Berechnung ausgewählt, für die sich bereits ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Dabei weist der pU darauf hin, dass insbesondere für die präsymptomatischen Patientinnen und Patienten, aufgrund der noch geringen Patientenzahlen und kurzen Beobachtungszeiten die Ergebnisse der aktuellen Zwischenanalyse mit Unsicherheiten behaftet sind.

#### *Machbarkeit*

Die Abschätzung der Machbarkeit der AbD plant der pU anhand der aktualisierten Fallzahlschätzungen, basierend auf den Ergebnissen der 2. Zwischenanalyse, sowie der Anzahl erwarteter Patientinnen und Patienten pro Fragestellung. Dabei betrachtet der pU sowohl das SMART-CARE Register separat als auch zusammen mit dem RESTORE-Register, ebenso wie die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse (Zensierung bezüglich Behandlungswechsel). Der pU gibt weiterhin an, dass die AbD machbar ist, wenn es für mindestens einen Endpunkt wahrscheinlich ist, dass genügend Patientinnen und Patienten rekrutiert werden.

Im Rahmen des Vergleiches beider Informationen miteinander pro Fragestellung gibt der pU an, ob das Erreichen der erforderlichen Fallzahlen aus seiner Sicht wahrscheinlich möglich (likely yes), vermutlich möglich (potentially) oder nicht möglich (likely no) ist. Eine klare Definition dieser Kategorien gibt der pU nicht an. Für Fragestellung 2 und 4 schätzt der pU das Erreichen der erforderlichen Fallzahl als vermutlich bzw. wahrscheinlich möglich ein. Für Fragestellung 1 (Hauptanalyse) und 3 geht der pU jedoch nicht davon aus, die erforderliche Fallzahl erreichen zu können. Dennoch schließt der pU aus seinen Betrachtungen, dass die Rekrutierung in allen Analysepopulationen bis zum geplanten Ende der Datenerhebung fortgesetzt werden soll. Dies begründet er damit, dass die Ergebnisse der aktuellen Zwischenanalyse und damit die Ergebnisse der Fallzahlschätzungen mit Unsicherheiten behaftet sind.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Ausführungen des pU sind soweit nachvollziehbar, jedoch ist fraglich, ob eine Rekrutierung bis zum Datenschnitt für die finale Analyse, insbesondere unter dem Aspekt einer relevanten Nachbeobachtungszeit der Patientinnen und Patienten, sinnvoll ist. Die Schlussfolgerung des pU, die Rekrutierung für die AbD fortzuführen, ist sachgerecht.

## **2.3 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen**

Im Folgenden wird auf einzelne Änderungen eingegangen, die bei der Prüfung der Studienunterlagen aufgefallen sind und die über die in den Beschlüssen geforderten Anpassungen hinaus gehen. Es ist zu beachten, dass keine systematische Prüfung des Studienprotokolls oder des SAP über die Auflagen des G-BA hinaus erfolgt ist.

### **Änderung des statistischen Modells zur Auswertung von 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. Eine Begründung für dieses Vorgehen findet sich in den Studienunterlagen nicht. Es bleibt daher 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 daher das negativ binomial-Modell anzuwenden. Ein Poisson-Modell kann als Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

### **Ergänzungen zum Umgang mit fehlenden Werten im RESTORE-Register beim Confounder CHOP-INTEND**

In den Studienunterlagen findet sich der Hinweis, dass zum Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse im RESTORE-Register der Anteil an fehlenden Werten zu Baseline für den CHOP-INTEND über 50 % lag und der CHOP-INTEND daher nicht bei der Adjustierung berücksichtigt wurde (kein Confounder im Propensity Score-Modell). Daraus folgt auch, dass fehlende Werte im CHOP-INTEND bei der alleinigen Betrachtung des RESTORE-Registers nicht imputiert wurden (siehe

allgemeines Vorgehen in Abschnitt 2.2.6). Das für den CHOP-INTEND beschriebene Vorgehen ist sachgerecht und sollte beim Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern mit einem Anteil an fehlenden Werten von über 50 % allgemein angewendet werden. Die durch das Nichteinbeziehen von relevanten Confoundern, z. B. aufgrund von fehlenden Werten, hervorgerufene Unsicherheit muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, z. B. durch die Festlegung eines konkreten Schwellenwertes für die verschobene Nullhypothese (kleiner 0,5 bzw. größer 2).

## 2.4 Zusammenfassung und Fazit

Der pU hat die Auflagen zwar größtenteils, aber nicht vollständig umgesetzt. Für die erneute Nutzenbewertung sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Es ist ein angemessenes Verfahren zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen festzulegen und entsprechend anzuwenden.
- Es ist sicherzustellen, dass die im Text formulierte Vorgehensweise bei der Wahl des Auswertungsverfahrens (naiver Vergleich vs. Propensity Score-Gewichtung) nach Prüfung der Balanciertheit angewendet wird.
- Es ist klarzustellen, ob es sich bei der Verknüpfung des Imputationsverfahrens mit dem Propensity Score-Verfahren um einen Within- oder Across-Ansatz handelt. Dabei sollte auch die Betrachtung der Balanciertheit und der Überlappung im Zusammenhang mit dem MICE-Verfahren adressiert werden.
- Für die Auswertung der Zähldaten ist das negativ binomial-Modell anzuwenden.
- Liegen für einen Confounder bei über 50 % der Patientinnen und Patienten fehlende Werte vor, soll (wie für den CHOP-INTEND beschrieben) keine Imputation fehlender Werte und keine Berücksichtigung dieses Confounders im Propensity Score-Modell erfolgen.
- Die durch das Nichteinbeziehen von relevanten Confoundern hervorgerufene Unsicherheit muss berücksichtigt werden, z. B. durch die Festlegung eines konkreten Schwellenwertes für die verschobene Nullhypothese (kleiner 0,5 bzw. größer 2).

### 3 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4702/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_awD\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_D-549\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4702/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7293/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_awD\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_D-549\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7293/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_TrG.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-61\\_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-61_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec_rapid-report_v1-0.pdf).
4. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Study Protocol. Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 1.01 [unveröffentlicht]. 2021.
5. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Statistical Analysis Plan; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 1.01 [unveröffentlicht]. 2021.
6. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Statistical Analysis Plan; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 2.02 [unveröffentlicht]. 2021.
7. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Study Protocol; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 2.02 [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5254/2022-01-20\\_AM-RL\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_abD\\_Studienprotokoll.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5254/2022-01-20_AM-RL_Onasemnogen-Abeparvovec_abD_Studienprotokoll.pdf).

8. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Study Protocol; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 3.01 [online]. 2022 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8964/2022-10-20\\_AM-RL-AbD\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_2020-AbD-001\\_Feststellung\\_Studienprotokoll.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8964/2022-10-20_AM-RL-AbD_Onasemnogen-Abeparvovec_2020-AbD-001_Feststellung_Studienprotokoll.pdf).

9. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Statistical Analysis Plan; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 3.01 [unveröffentlicht]. 2022.

10. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Study Protocol; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 4.01 [online]. 2024 [Zugriff: 29.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10961/2024-06-06\\_AM-RL-XII\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_2020-AbD-001\\_Ueberpruefung-SP-SAP\\_Studienunterlagen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10961/2024-06-06_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_2020-AbD-001_Ueberpruefung-SP-SAP_Studienunterlagen.pdf).

11. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Statistical Analysis Plan; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 4.00 [unveröffentlicht]. 2024.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans; Addendum zum Auftrag A20-61 [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-107\\_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-und-sap\\_addendum-zum-auftrag-a20-61\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-107_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-und-sap_addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf).

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans; 2. Addendum zum Auftrag A20-61 [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-149\\_abd\\_onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-sap\\_addendum-zum-auftrag-a20-61\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-149_abd_onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-sap_addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf).

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans; 3. Addendum zum Auftrag A20-61 [online]. 2022 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-84\\_abd\\_onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-sap\\_addendum-zum-auftrag-a20-61\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-84_abd_onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-sap_addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf).

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.01) und des statistischen Analyseplans (Version 4.00); 4. Addendum zum Projekt A20-61 [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-19>.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2024 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6644/2024-06-06\\_AM-RL-XII\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_2020-AbD-001\\_Ueberpruefung-SP-SAP.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6644/2024-06-06_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_2020-AbD-001_Ueberpruefung-SP-SAP.pdf).

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2024 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10546/2024-06-06\\_AM-RL-XII\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_2020-AbD-001\\_Ueberpruefung-SP-SAP\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10546/2024-06-06_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_2020-AbD-001_Ueberpruefung-SP-SAP_TrG.pdf).

18. Novartis Pharma. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Study Protocol. Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 5.01 [unveröffentlicht]. 2025.

19. Novartis Pharma. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany; Statistical Analysis Plan; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 5.01 [unveröffentlicht]. 2025.

20. Wang SV, Jin Y, Fireman B et al. Relative Performance of Propensity Score Matching Strategies for Subgroup Analyses. Am J Epidemiol 2018; 187(8): 1799-1807. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy049>.

21. Nguyen TQ, Stuart EA. Multiple imputation for propensity score analysis with covariates missing at random: some clarity on “within” and “across” methods. Am J Epidemiol 2024; 193(10): 1470-1476. <https://doi.org/10.1093/aje/kwae105>.