

Onasemnogen-Abeparvovec Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Beschluss vom: 4. Februar 2021/ 20. Januar 2022
In Kraft getreten am: 4. Februar 2021/ 20. Januar 2022
BAnz AT 19.04.2021 B3/ 18.02.2022 B4

gültig bis: unbefristet

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec in der Behandlung von:

Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 16. Juli 2020 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1. Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens ▪ Symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA ▪ Symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und bis 3 Kopien des SMN2-Gens <p>In die Erhebung sollen auch Patienten der genannten Patientenpopulation mit einbezogen werden, die zum Zeitpunkt der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind.</p>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Onasemnogen-Abeparvovec <p>Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen</p>
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nusinersen

	Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen
Outcome	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten) <i>und</i> ▪ Erreichen motorischer Meilensteine („Motor development milestones“ der WHO) <i>und</i> ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) <i>und</i> ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) <i>und</i> ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z.B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ▪ Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führen ▪ Schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse: Hepatotoxizität, Thrombozytopenie, Kardiale Ereignisse, Entzündung der Spinalganglionzellen, renale Toxizität, Hydrocephalus

1.2. Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht-randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und parallel erhobener, sowie zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität in Abschnitt 1.2.2 entsprechen

1.2.2. Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Indikationsregistern als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen¹:
 - Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)

¹ IQWiG Rapid Report A20-61: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec.

- Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten
 - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
 - Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
 - Source data verification für 100% der Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10% zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
 - Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz des Registers
- Nutzung eines Indikationsregisters, in dem eine Behandlung der spinalen Muskelatrophie gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primär-Register und Einbindung weiterer Register

- Nutzung des Registers SMArtCARE als Primär-Register; sofern die in Abschnitt 1.2.2. genannten Qualitätskriterien erfüllt sind
- Eine Einbindung weiterer Register ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannter Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich

1.3. Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung des kindlichen Entwicklungsprozesses anhand der motorischen Meilensteine gemäß WHO, der Therapieergebnisse von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen und der Beurteilung der Nachhaltigkeit der erreichten motorischen Entwicklung ist folgende patientenbezogene Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten zu berücksichtigen:

- Beobachtung der erreichbaren motorischen Entwicklung: bis Monat 36
- Beobachtung der Nachhaltigkeit der erreichten Entwicklung: bis Monat 60

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität/dauerhafte Beatmung folgende Fallzahl angenommen:

- ca. 500 Patienten (orientierende Fallzahlschätzung)

1.4. Auswertungen der Datenerhebung

1.4.1 Studienprotokoll und statistischer Analyseplan

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Hierbei hat er bezüglich der Auswertung der Daten insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl- und –anpassung,
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, prä-spezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Subgruppenanalysen anhand der Kopienanzahl des SMN2-Gens für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens, zwecks Überprüfung, ob eine gemeinsame Auswertung sachgerecht ist
- Angaben zur Überprüfung, inwieweit die parallel erhobenen, sowie zeitlich nicht parallel erhobenen Daten zu Nusinersen für eine gepoolte Analyse geeignet sind
- Angaben zur Überprüfung, inwieweit ggf. Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Aparovovec und Nusinersen aus unterschiedlichen Datenquellen für eine gepoolte Analyse geeignet sind
- Angaben zum Umgang mit Patienten, die ihre medikamentöse Therapie wechseln bzw. eine Kombinationstherapie erhalten
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Abschnitt 1.4.2 und den Vorgaben in Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

1.4.2 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu 2 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur 1. Zwischenanalyse 36 Monate nach Beschlussdatum:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis von anderen Nutzenendpunkten (wie beispielsweise der motorischen Entwicklung oder einer anderen Operationalisierung von Beatmungspflichtigkeit) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG¹ durchgeführt werden. Alternativ, sofern der pharmazeutische Unternehmer keine Überlegenheit in Nutzenendpunkten (wie z.B. dem genannten Erreichen von motorischen Meilensteinen) anstrebt, kann eine Fallzahlschätzung auf Basis eines anderen Endpunktes vorgenommen werden. Auch hierzu müssen jeweils verschobene Hypothesengrenzen zur Anwendung gebracht werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat in der Zwischenanalyse darzustellen, auf welcher Basis er die endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen hat.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfo des G-BA aufzubereiten.

2. Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1. Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 15. August 2021 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer innerhalb von 4 bis 6 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA in Abständen von 18 Monaten ab Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten, und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl

vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA im Zuge der ersten Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung 18 Monate nach Beschlussdatum zusätzlich die finalen Versionen des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans unter Berücksichtigung der Auflagen im Beschluss über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V: Onasemogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan vom 20. Januar 2022 vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 1.4.2 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 36 Monate nach Beschlussdatum
- 54 Monate nach Beschlussdatum

3. Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 1. Juli 2027 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.