

# 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) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 4. April 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2024 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Risdiplam (spinale Muskelatrophie) Folgendes beschlossen:

- I. Es wird festgestellt, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten und dem G-BA zur Überprüfung übermittelten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan unzureichend umgesetzt sind. Folgende für erforderlich erachtete Anpassungen sind an dem Studienprotokoll (Version 1.0 (Original); 31. Juli 2023) und dem statistischen Analyseplan (Version 1.0 (Original); 10. August 2023) vorzunehmen:

1. Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind um die im G-BA Beschluss genannten Anforderungen an die Datenqualität zu ergänzen.

Das Einschlusskriterium „Visite, die als Baselinevisite definiert wird, muss zwischen 6 Wochen vor und 3 Wochen nach der ersten Applikation der SMA-Medikation liegen“ ist zu streichen.

Bezüglich des Ausschlusskriteriums „Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Risdiplam, Nusinersen oder Onasemnogen-Abeparvovec vor Einschluss in das Register“ ist sicherzustellen, dass nicht auch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, die lediglich eine Vorbehandlung mit Risdiplam oder Nusinersen in Form einer Brückentherapie erhalten haben.

2. Fragestellung gemäß PICO: Outcome

Sofern bei Endpunkten Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten geplant sind, ist immer die Auswertung, die den längsten möglichen Beobachtungszeitraum berücksichtigt, als primäre Analyse darzustellen.

Zwecks Übersicht zu den geplanten Erhebungszeitpunkten im Beobachtungsverlauf ist ein Erhebungsplan zu ergänzen.

3. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Morbidität

Um die Vielzahl der Endpunkte zur Beschreibung der motorischen Funktion zu verringern, sind im Studienprotokoll prä-spezifiziert relevante Endpunkte auszuwählen und die Endpunkte zu hierarchisieren.

Der altersgeeignete Einsatz von Instrumenten zur Erhebung der motorischen Funktion ist, insbesondere bei der geplanten Verwendung von HFMSE und RULM bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2- und Typ-3-SMA, zu prüfen. Im Studienprotokoll ist insbesondere für Operationalisierungen, in denen Veränderungen gegenüber Baseline erhoben werden, zu spezifizieren und sicherzustellen, dass altersgeeignete Instrumente zur Erhebung der motorischen Funktion eingesetzt werden.

4. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Bayley III

Es ist in den Studienunterlagen zu ergänzen, welcher Score (scaled scores, composite scores, percentile ranks, and growth scores) ausgewertet wird.

Für alle Operationalisierungen ist der Auswertungszeitpunkt abhängig von der Zeit seit Behandlungsbeginn festzulegen.

5. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, CHOP-INTEND

Bezüglich der Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Score von  $\geq 40$  ist in den Studienunterlagen zu ergänzen, inwieweit ein Score von 40 eine geeignete Responseschwelle darstellt. Zudem ist bei der gewählten Operationalisierung zu beachten, dass der gesamte Beobachtungszeitraum abgedeckt ist.

6. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, 6-Minuten-Gehstrecke

Es ist darzulegen, dass es sich bei der gewählten Responseschwelle (Verbesserung bzw. die Verschlechterung der zurückgelegten Gehstrecke um  $> 30$  m) um eine klinisch relevante Änderung handelt, andernfalls sind stetige Analysen festzulegen.

Sofern der Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden soll, ist eine Auswertung der Gehstrecke zu Monat 36 nach Behandlungsbeginn ohne Berücksichtigung der Baselinewerte festzulegen.

7. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Erreichen motorischer Meilensteine

Der Endpunkt „Stehen ohne Unterstützung“ und ein Endpunkt zum Erhalt der motorischen Funktion sind zu ergänzen.

Bezüglich der Operationalisierung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die einen Meilenstein zu einem altersgerechten Zeitpunkt erreichen, sind Ereigniszeitanalysen oder Analysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu einem zu definierenden Zeitpunkt (z.B. 12 Monate, 24 Monate und 36 Monate nach Behandlungsstart) einen motorischen Meilenstein erreicht haben, durchzuführen.

8. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Bulbäre Funktion

Die Operationalisierung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die altersgerechte Scores, definiert als Altersäquivalente, in den Subskalen expressive Sprache und rezeptive Sprache zeigen, ist anzupassen, z. B. als Veränderung im Vergleich zu Baseline.

9. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Weitere Komplikationen der Erkrankung

Es sind altersgerechte, valide Instrumente zur Erhebung der Symptome Schmerzen oder Fatigue anzuwenden, sofern diese vorliegen. Eine entsprechende Prüfung ist vorzunehmen.

Eine Begründung, warum die Erfassung der Skoliose auf das Auftreten schwerer Ereignisse einschränkt ist, ist zu ergänzen.

10. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei vergleichbarer Beobachtungsdauer sind Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis bei den UE-Endpunkten durchzuführen.

Der Endpunkt „Anzahl ungeplanter Hospitalisierungen“ ist verzichtbar und zu streichen.

11. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Eine Beschreibung der Operationalisierung der SUEs ist zu ergänzen. Es ist klarzustellen, dass eine Annäherung über UEs, die zur Hospitalisierung oder einer Verlängerung der Hospitalisierung führen bzw. UEs, die zum Tod führen als Operationalisierung gewählt werden. Die entsprechenden Dokumentationsfelder im SMARTCARE-Register sind zu ergänzen.

12. Datenquelle/Studiendesign: Allgemein

Für Endpunkte, Einschlusskriterien und Confounder sind alle relevanten Datenfelder mit der entsprechenden Operationalisierung im Register in den Studienunterlagen anzugeben. Zudem ist die aktuelle Version des Kodierhandbuchs zur ergänzenden Information vorzulegen.

13. Datenquelle: Einbindung weiterer Register

Sofern weitere Register eingebunden werden sollen, ist die Einbindung der jeweiligen Register vorab zu benennen und die Eignung der jeweiligen Register entsprechend der vom G-BA im Forderungsbeschluss genannten Kriterien zu prüfen.

#### 14. Datenquelle: Confounder

Für Patientinnen und Patienten mit Typ 3 SMA ist eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation möglicher weiterer potenzieller Confounder erforderlich.

Zudem ist zu beschreiben, auf welche Weise die ausgewählten Confounder in das Modell zur Propensity Score (PS) Berechnung eingehen (z. B. stetig oder dichotom) und welchen Einfluss die Einteilung in „less important“ und „very important“ auf die Modellierung des PS hat.

#### 15. Datenquelle: Meldezeitpunkte

Die Meldezeitpunkte in der gewählten Datenquelle müssen sicherstellen, dass die Daten der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für eine fristgerechte Einreichung der im Beschluss vom 21. Juli 2022 festgelegten Zwischenanalysen und des Dossiers für die erneute Nutzenbewertung zur Verfügung stehen. Diese Vorgabe muss in den Studienunterlagen hinterlegt werden.

#### 16. Datenquelle: Vollständigkeit der Daten

Die geplanten Plausibilitätsprüfungen zur Sicherstellung der Qualität und Vollständigkeit der Datenerhebung sind zu konkretisieren.

Angaben zu den Konsequenzen, die aus der geplanten Source Data Verification (SDV) gezogen werden, sind zu ergänzen.

#### 17. Studiendesign: Indexdatum

Als Indexdatum, d. h. als Datum für den Beobachtungsstart, ist entsprechend des Vorgehens einer Target Trial Emulation der Tag der Therapieentscheidung (bzw. eine bestmögliche Näherung) festzulegen.

#### 18. Studiendesign: Zuordnung zu den Behandlungsgruppen

Da eine Brückentherapie (z.B. bis zum Einsatz der Gentherapie) nicht auf Weiterbehandlung ausgelegt ist, ist festzuhalten, dass Patientinnen und Patienten, die eine Brückentherapie erhalten haben, der nachfolgenden Therapie zugeordnet werden.

#### 19. Studiendesign: Fallzahlplanung

Die vorgelegte Fallzahlplanung ist nicht abschließend bewertbar.

Die Fallzahlplanungen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und mit Typ-3-SMA auf Grundlage des RULM sind anzupassen, da die Operationalisierung des RULM nicht sachgerecht ist (*siehe Outcome, Morbidität*).

Die Annahmen für die vorgelegte Fallzahlplanung für Patientinnen und Patienten mit Typ-1-SMA, sowie die Annahmen für die Effektstärke für Patientinnen und Patienten

mit Typ-1- und Typ-2-SMA sind nicht nachvollziehbar. Die Annahmen sind genauer zu begründen und sofern erforderlich anzupassen.

Sofern sich für den initial gewählten Endpunkt trotz Überprüfung der zugrunde gelegten Annahmen unverhältnismäßig hohe Fallzahlen ergeben, sind seitens des pharmazeutischen Unternehmers weitere mögliche Fallzahlplanungen auf Basis anderer Nutzenendpunkte und ggf. auch auf Basis von Schadensendpunkten zu prüfen bzw. durchzuführen.

Aufgrund der hohen Unsicherheit bei der Abschätzung einer adäquaten Fallzahl im vorliegenden Verfahren ist in den Studienunterlagen zudem eine Überprüfung der Annahmen im Verlauf der Datenerhebung festzulegen.

Es ist zu ergänzen, auf welchen Verteilungsverhältnissen bezüglich der Behandlungsarme die jeweiligen Fallzahlplanungen beruhen.

#### 20. Studiendesign: Abbruchkriterien

Vom pharmazeutischen Unternehmer ist zu ergänzen, wie für die Populationen vorgegangen werden soll, für die zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Fallzahlplanung erfolgt ist.

Im Studienprotokoll ist zudem zu ergänzen, dass eine etwaige Entscheidung für einen Abbruch der AbD (sowie für eine Änderung der Fallzahlschätzung) in Abstimmung mit dem G-BA erfolgt.

#### 21. Studiendesign: Beobachtungsdauer

Für die AbD-Studie sind grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten für mindestens 36 Monate nachzubeobachten, unabhängig von einem Behandlungswechsel.

Für den Endpunkt „ungeplante Hospitalisierungen“ ist entsprechend zu streichen, dass die Nachbeobachtung bei einem Behandlungswechsel mit dem Behandlungswechsel endet.

#### 22. Studiendesign: Angaben zum Verlauf der Datenerhebung

Für die geforderten Angaben zum Verlauf der Datenerhebung für den Zeitpunkt 6 Monate nach Studienbeginn sind, sofern möglich, auch bereits deskriptive Analysen von Daten zu prospektiv eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorzulegen.

#### 23. Auswertung der Daten: Estimand

In den Studienunterlagen ist festzuhalten, dass der primäre Estimand der AbD-Studie der Treatment Policy Strategy entspricht und die Auswertung nach dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip für alle patientenrelevanten Endpunkte beinhaltet. Bezüglich der Auswertung der unerwünschten Ereignisse wird zudem auf Ziffer 29 hingewiesen.

#### 24. Auswertung der Daten: Responderanalysen

Angaben zur geplanten Teststatistik für die geplanten Responderanalysen und dazu, welches Modell zur Berechnung verwendet werden soll, sind zu ergänzen.

#### 25. Auswertung der Daten: stetige Auswertungen

Die fehlenden Angaben zum Effektmaß und zur Teststatistik für das geplante gemischte Modell für Messwiederholungen (Mixed Model Repeated measures [MMRM]) sind 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.

#### 26. Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

Die Planung von Heterogenitätsuntersuchungen hinsichtlich der Therapieoptionen im Vergleichsarm in der Datenauswertung als Sensitivitätsanalysen ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

#### 27. Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

Die unterschiedliche Erfassung des geplanten Subgruppenmerkmals Alter („Alter zu Studieneinschluss“ und „Alter bei Diagnose“) ist für alle zu untersuchenden Populationen zu vereinheitlichen und für alle Populationen anzuwenden.

Eine inhaltliche Rationale für die Einteilung der Subgruppen auf Basis des Medians ist zu ergänzen.

Zudem sind Angaben zur geplanten Methodik für die Subgruppenanalysen und zum Umgang bzgl. der Interpretation der Ergebnisse zu ergänzen.

#### 28. Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Beim Umgang mit extremen Gewichten ist das geplante Vorgehen durch geeignete Literatur zu begründen. Sofern keine geeignete Literatur vorliegt, ist das Verfahren anzupassen, z. B. durch das Trunkieren von extremen Gewichten.

Eine detaillierte Beschreibung bezüglich der Prüfung der Analysepopulation und Zielpopulation nach PS-Gewichtung ist vom pharmazeutischen Unternehmer zu ergänzen.

#### 29. Auswertung der Daten: unerwünschte Ereignisse (UE)

In den Studienunterlagen ist festzuhalten, dass für die UE-Endpunkte neben der geplanten Auswertung unter Verwendung einer Hypothetical Strategy auch Auswertungen unter Verwendung einer Treatment Policy Strategy durchgeführt werden.

#### 30. Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Die geplante Ersetzung des Monats für Patientinnen und Patienten mit Ereignis führt potenziell zu Verzerrungen und ist nicht sachgerecht. Diese Festlegung ist daher zu streichen. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist stattdessen zu ergänzen, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren.

Es ist geplant, fehlende Werte nicht zu imputieren und eine Variable nicht als Confounder zu verwenden, wenn mehr als 40 % der Daten zu der jeweiligen Variablen fehlen. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers sind die daraus resultierenden Konsequenzen für die Auswertungen und Interpretation der Daten zu diskutieren.

### 31. Auswertung der Daten: Fehlende Angaben

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers sind folgende fehlende Angaben entsprechend der Anforderungen des Forderungsbeschluss zu ergänzen:

- Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zur Überprüfung, inwieweit die parallel erhobenen, sowie zeitlich nicht parallel erhobenen Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec für eine gepoolte Analyse geeignet sind
- Angaben zur Überprüfung, inwieweit gegebenenfalls Daten zum Vergleich von Risdiplam gegenüber Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec aus unterschiedlichen Datenquellen für eine gepoolte Analyse geeignet sind

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.

- II. Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 2. Mai 2024 vorzulegen.
- III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. April 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken