

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) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 4. April 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.....	14
3.	Verfahrensablauf	14

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 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 Schreiben vom 5. September 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer den G-BA darüber informiert, dass die Orphan Designation für Evrysdi (Risdiplam) zurückgegeben wurde. Im Beschluss vom 21. Juli 2022 hat der G-BA die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam damit begründet, dass insbesondere vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen als relevante Evidenzlücke für die frühe Nutzenbewertung identifiziert wurde. Da die Rückgabe der Orphan Designation keine Auswirkungen auf die festgestellte Evidenzlücke hat und folglich nicht mit einer Verbesserung der geringen Evidenzgrundlage für die Bewertung

des Zusatznutzens verbunden ist, wird die anwendungsbegleitende Datenerhebung für den Wirkstoff Risdiplam fortgesetzt.

Auf Basis der Prüfung der Unterlagen ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, 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 SAP unzureichend umgesetzt sind.

Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss und den zugehörigen Tragenden Gründen wird der erforderliche Anpassungsbedarf am Studienprotokoll (Version 1.0 (Original); 31. Juli 2023) und dem statistischen Analyseplan (Version 1.0 (Original); 10. August 2023) festgelegt und begründet.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

1. Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

Laut Forderungsbeschluss vom 21. Juli 2022 soll die AbD für Risdiplam unter Berücksichtigung von zeitlich parallel erhobenen sowie zeitlich nicht parallel erhobenen Daten, sofern diese ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität entsprechen, durchgeführt werden. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt dies bei den Ein- und Ausschlusskriterien nur teilweise, da insbesondere keine Einschränkungen im Hinblick auf die erforderlichen Kriterien zur Berücksichtigung nicht parallel erhobener Daten vorgenommen wurden. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind daher um die im G-BA Beschluss genannten Anforderungen an die Datenqualität zu ergänzen.

Der pharmazeutische Unternehmer benennt als Einschlusskriterium, dass die Visite, die als Baselinevisite definiert wird, zwischen 6 Wochen vor und 3 Wochen nach der ersten Applikation der SMA-Medikation liegen muss. Dieses Einschlusskriterium ist zu streichen, da das Vorgehen inhaltlich nicht sachgerecht ist (*siehe Ziffer 17, Studiendesign: Indexdatum*).

Bezüglich des Ausschlusskriteriums „Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Risdiplam, Nusinersen oder Onasemnogen-Abeparvovec vor Einschluss in das Register“ ist sicherzustellen, dass nicht auch per se Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, die lediglich eine Vorbehandlung mit Risdiplam oder Nusinersen in Form einer Brückentherapie erhalten haben. Im Sinne der Erreichung einer hinreichend hohen Fallzahl sollte in diesen Fällen geprüft werden, ob entsprechende Baseline-Daten zum Zeitpunkt des Therapiestarts in ausreichender Qualität vorliegen oder nachträglich erhoben werden können, um diese Patientinnen und Patienten für die AbD-Studie berücksichtigen zu können.

2. Fragestellung gemäß PICO: Outcome

Für eine Reihe von Endpunkten plant der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten (z. B. 12, 24 und 36 Monate nach Behandlungsstart) durchzuführen. In diesen Situationen ist immer die Auswertung, die den längsten möglichen Beobachtungszeitraum berücksichtigt, als primäre Analyse darzustellen.

Eine Übersicht zu den geplanten Erhebungen ist in den Studienunterlagen nicht enthalten. Es ist somit nicht nachvollziehbar, wie häufig die einzelnen Erhebungen durchgeführt werden sollen und ob insbesondere die Erhebung aller motorischen Endpunkte bei jeder Visite erfolgt. Zwecks Übersicht zu den geplanten Erhebungszeitpunkten im Beobachtungsverlauf ist ein Erhebungsplan zu ergänzen.

3. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens ist die Vielzahl der Endpunkte zur Beschreibung der motorischen Funktion problematisch. Der pharmazeutische Unternehmer sollte prä-spezifiziert relevante Endpunkte auswählen und die Endpunkte hierarchisieren, um diese Multiplizität zu verringern.

Gemäß Forderungsbeschluss vom 21. Juli 2022 soll die motorische Funktion über altersgeeignete Instrumente erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer plant hierfür mehrere Instrumente einzusetzen (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders [CHOP-INTEND], Hammersmith Functional Motor Scale Expanded [HF MSE], Revised Upper Limb Module [RULM], 6-Minuten-Gehtest und Bayley-III). Aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten ausschließlich populationsabhängigen Einteilung ohne weitere Angaben zum Altersbereich der Patientinnen und Patienten, bei dem die Instrumente erhoben werden sollen, ist nicht nachvollziehbar, wie mit Patientinnen und Patienten umgegangen wird, die zwar den entsprechenden SMA-Typ aufweisen, jedoch noch nicht das Alter erreicht haben, ab dem der Einsatz der jeweiligen Instrumente empfohlen wird. Bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-SMA sind beispielsweise sowohl der HF MSE als auch der RULM für das Alter des Krankheitsbeginns (zwischen 6 und 15 Lebensmonaten) noch nicht empfohlen. Da die Baselineerhebung zum Behandlungsstart geplant ist, ist eine Operationalisierung über die Änderungen im Vergleich zu Baseline in dieser Population nicht sachgerecht. 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

Die motorische Funktion soll bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ausschließlich über die Subskala zu den grobmotorischen Fähigkeiten des Bayley III erhoben werden. Für die Bayley Skala werden im Manual verschiedenen Auswertungsarten beschrieben (*scaled scores, composite scores, percentile ranks, and growth scores*). Es ist in den Studienunterlagen zu ergänzen, welcher Score ausgewertet wird.

Der pharmazeutische Unternehmer plant die Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline im Alter von 12, 24 und 36 Monaten auszuwerten. Sofern die Patientinnen und Patienten primär über das Neugeborenencreening identifiziert und zeitnah nach Geburt behandelt werden, kann zwar angenommen werden, dass für diese Population das Alter annähernd der Zeit nach Behandlungsbeginn entspricht. Der Auswertungszeitpunkt ist jedoch für alle Operationalisierungen abhängig von der Zeit seit Behandlungsbeginn festzulegen.

5. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, CHOP-INTEND

Der pharmazeutische Unternehmer plant Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 mit einem Score von ≥ 40 beim CHOP-INTEND zum Alter von 12 Monaten. In den Studienunterlagen finden sich jedoch keine Angaben dazu, ob ein Score von 40 eine geeignete Responseschwelle darstellt. Dies ist daher zu ergänzen. Darüber hinaus scheint eine Auswertung lediglich im Alter von 12 Monaten bei einer Beobachtungsdauer von insgesamt 36 Monaten nicht sinnvoll. Bei der gewählten Operationalisierung ist daher zu beachten, dass der gesamte Beobachtungszeitraum abgedeckt ist.

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

Neben dem HFMSE und dem RULM plant der pharmazeutische Unternehmer die 6-Minuten-Gehstrecke bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 zu erheben. Die gewählten Operationalisierungen umfassen auch eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der zurückgelegten Gehstrecke um > 30 m 12, 24 und 36 Monate nach Therapiestart. Eine Begründung, warum eine Veränderung von > 30 m als Responseschwelle gewählt wurde, fehlt bisher. Es ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers daher 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.

Es ist darüber hinaus fraglich, ob Erhebungen zu Monat 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn für diesen Patientinnen und Patienten sinnvoll interpretierbar sind. Sofern der Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden soll, ist daher eine Auswertung der Gehstrecke zu Monat 36 nach Behandlungsbeginn ohne Berücksichtigung der Baselinewerte festzulegen.

7. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Erreichen motorischer Meilensteine

Der pharmazeutische Unternehmer plant eine Auswahl von 2 der motorischen Meilensteine der WHO („Sitzen ohne Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“) zu erfassen. Eine Begründung für die Nichtberücksichtigung des Meilensteins „Stehen ohne Unterstützung“ findet sich in den Unterlagen nicht. Ebenfalls nicht erhoben wird ein Endpunkt zum Erhalt der motorischen Funktion. Der Endpunkt „Stehen ohne Unterstützung“ und ein Endpunkt zum Erhalt der motorischen Funktion sind zu ergänzen.

Der pharmazeutische Unternehmer plant den Anteil der Patientinnen und Patienten, die den Meilenstein zu einem altersgerechten Zeitpunkt erreichen, so zu operationalisieren, dass nur das Ergebnis der ersten Visite innerhalb eines Zeitfensters, bis zu dem gesunde Kinder diesen Meilenstein in der Regel erreichen (Sitzen: 9,5 bis 13,5 Monate; Gehen: 18 bis 22 Monate), herangezogen wird. Patientinnen und Patienten, die zu dieser Visite den Meilenstein nicht erreicht (oder bereits wieder verloren) haben, werden als Non-Responder gewertet. Diese Operationalisierung berücksichtigt nur einen kleinen Ausschnitt der gesamten Beobachtungsdauer und ist nicht sachgerecht.

Für die Operationalisierung des Endpunktes 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 Sprachfähigkeit soll über die Subskalen expressive und rezeptive Sprache des Bayley III zu einem Alter von 12, 24 und 36 Monaten erhoben werden. Der pharmazeutische Unternehmer plant als Operationalisierung den Anteil der Patientinnen und Patienten zu erheben, die altersgerechte Scores, definiert werden als Altersäquivalente, in den Subskalen expressive Sprache und rezeptive Sprache zeigen. Im Bayley III Manual wird als Limitation der Altersäquivalente genannt, dass diese keine gleichmäßig verteilten Intervalle innerhalb einer Skala abbilden und daher kleine Änderungen der Rohwerte zu großen Änderungen der Äquivalente führen können. Die Operationalisierung ist daher anzupassen, z. B. als Veränderung im Vergleich zu Baseline.

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

Auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen scheint die Erhebung von Schmerzen oder Fatigue lediglich durch eine Abfrage zu erfolgen, ohne dass ein bestimmtes Instrument zur Erhebung dieser Endpunkte verwendet wird. Dies ist jedoch keine valide Erhebung; es sind altersgerechte, valide Instrumente zur Erhebung der Symptome Schmerzen oder Fatigue anzuwenden, sofern diese vorliegen. Eine entsprechende Prüfung ist vorzunehmen.

Orthopädische Komplikationen werden über einen kombinierten Endpunkt aus schwerer Skoliose (Cobb-Winkel ≥ 40 Grad) und einer orthopädischen Operation erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer begründet nicht, warum er die Skoliose lediglich auf schwere Ereignisse einschränkt. Eine Begründung ist daher zu ergänzen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer plant für alle UE-Endpunkte – ausgenommen dem Endpunkt ungeplante Hospitalisierungen – Ereigniszeitanalysen. Bei vergleichbarer Beobachtungsdauer sind jedoch Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis bei den UE-Endpunkten vorzuziehen und für die AbD-Studie durchzuführen.

Anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer im SAP gewählten Dokumentationsfelder ergibt sich, dass die Operationalisierung des geplanten Endpunktes „Anzahl ungeplanter Hospitalisierungen“ deckungsgleich ist mit der Operationalisierung zu „UEs, die zu einer Hospitalisierung führen“. Der Endpunkt „Anzahl ungeplanter Hospitalisierungen“ ist daher verzichtbar und zu streichen.

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

In den Studienunterlagen fehlt eine Beschreibung der Operationalisierung der SUEs, diese ist daher 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

Zur Prüfung der Studienunterlagen lag zum SMARtCARE-Register zwar das Registerprotokoll vor, jedoch kein Kodierhandbuch oder eine Übersicht über den aktuellen Datensatz. Für die Endpunkte, einige Einschlusskriterien und die Confounder macht der pharmazeutische Unternehmer im Studienprotokoll und SAP tabellarische Angaben zu den jeweiligen Dokumentationsfeldern im Register. Für die adäquate Bewertung der Dokumentation der relevanten Daten 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

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Protokoll, dass er ggf. weitere Register einbinden möchte, macht darüber hinaus aber keine weiteren Angaben. Vor dem Start der AbD müssen jedoch alle als Datenquelle dienenden Register feststehen und an die Anforderungen der AbD angepasst sein. Sofern weitere Register eingebunden werden sollen, ist daher 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

Der pharmazeutische Unternehmer verweist bezüglich der Identifizierung der Confounder u.a. auf die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche im Studienprotokoll zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec. Dies ist grundsätzlich sachgerecht, jedoch sind im vorliegenden Verfahren zusätzlich Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 Teil der Fragestellung. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass für Patientinnen und Patienten mit Typ 3 SMA noch weitere relevante Confounder zu berücksichtigen sind, ist eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation möglicher weiterer potenzieller Confounder erforderlich. Bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten

Confounder ist zudem zu beschreiben, auf welche Weise diese 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

In den Studienunterlagen gibt es keine Angaben dazu, wie häufig die Meldung an das SMARtCARE-Register erfolgt. Die Dokumentation der erhobenen Daten sollte grundsätzlich möglichst für alle Patienten einheitlich direkt im Anschluss an die jeweilige Visite erfolgen, um Meldeverzögerungen zu vermeiden. Die Meldezeitpunkte in der gewählten Datenquelle müssen in jedem Fall 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

Zur Sicherstellung der Qualität und Vollständigkeit der Datenerhebung werden gemäß den Angaben in den Studienunterlagen Plausibilitätsprüfungen durchgeführt. Diese sind im Studienprotokoll zu konkretisieren.

Gemäß der Angaben im Forderungsbeschluss vom 21. Juli 2022 beschreibt der pharmazeutische Unternehmer, dass eine Source Data Verification für 100 % der Patientinnen und 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 durchgeführt werden soll. Angaben zu den Konsequenzen, die aus der geplanten Source Data Verification (SDV) gezogen werden, sind zu ergänzen.

17. Studiendesign: Indexdatum

Der pU beschreibt als Indexdatum, d. h. als Datum für den Beobachtungsstart, die Visite festzulegen, die zwischen 6 Wochen vor und 3 Wochen nach der ersten Applikation der SMA-Medikation liegt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Es ist nicht adäquat, für einen Teil der Patientinnen und Patienten das Indexdatum vor und für einen anderen Teil der Patientinnen und Patienten nach dem Start der Behandlung zu erfassen. Als Indexdatum sollte entsprechend des Vorgehens einer Target Trial Emulation der Tag der Therapieentscheidung herangezogen werden bzw. eine bestmögliche Näherung daran erfolgen. Als Indexdatum ist daher der Tag der Therapieentscheidung (bzw. eine bestmögliche Näherung) festzulegen. Eine mögliche Brückentherapie ist als Teil des Therapiekonzepts zu betrachten und muss daher durch den Beobachtungszeitraum abgedeckt werden.

18. Studiendesign: Zuordnung zu den Behandlungsgruppen

Auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen bleibt unklar, wie mit Patientinnen und Patienten, die eine Brückentherapie (z. B. bis zum Einsatz der Gentherapie) erhalten haben, umgegangen wird. Da eine entsprechende Brückentherapie 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 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 Ziffer 3, Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Morbidität*)

Für Patientinnen und Patienten mit einer Typ-1-SMA soll die Fallzahlplanung auf Grundlage des kombinierten Endpunkts Tod oder andauernde Beatmung, operationalisiert über die Zeit bis zum Ereignis, vorgenommen werden. Die hierbei angenommenen Ereignisanteile für den Vergleichsarm mit 22 % sowie die zu erwartenden Effektstärken, auf denen die Fallzahlplanung beruht, sind nicht nachvollziehbar. Für Patientinnen und Patienten mit Typ-1- und Typ-2-SMA liegen die Annahmen für die Effektstärke zudem jeweils nahe an der vom pharmazeutischen Unternehmer formulierten verschobenen Nullhypothese. Dieses Vorgehen führt zwangsläufig zu sehr großen Fallzahlen. 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 daher 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

In den Studienunterlagen finden sich Angaben zum Abbruchkriterium, es bleibt jedoch unklar, für die Populationen vorgegangen werden soll, für die zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Fallzahlplanung erfolgt ist. Dies ist vom pharmazeutischen Unternehmer zu ergänzen. 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

Der pharmazeutische Unternehmer macht in den Studienunterlagen keine Angaben dazu, wie lange die Patientinnen und Patienten nachbeobachtet werden sollen. Gemäß den Angaben im Forderungsbeschluss vom 21. Juli 2022 sind für die AbD-Studie grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten für mindestens 36 Monate nachzubeobachten, unabhängig von einem Behandlungswechsel.

Für den Endpunkt „ungeplante Hospitalisierungen“ plant der pharmazeutische Unternehmer nur Ereignisse vor dem Behandlungswechsel in die Analyse einzuschließen und die Nachbeobachtung „für diese Patientinnen und Patienten“ mit dem Behandlungswechsel zu beenden. Es bleibt unklar, auf welche Patientinnen und Patienten sich diese Aussage bezieht. Für den Endpunkt „ungeplante Hospitalisierungen“ ist 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

Der pharmazeutische Unternehmer bestimmt in Abhängigkeit vom primären Endpunkt zwei unterschiedliche Estimands. Einen Estimand, der auf der Treatment Policy Strategy beruht und einen Estimand unter Verwendung einer Hypothetical Strategy für den primären Endpunkt „ungeplante Hospitalisierungen“, um bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten einen Behandlungswechsel zu adressieren.

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 (*zu Auswertung der unerwünschten Ereignisse siehe auch Ziffer 29*). Dabei werden in beiden Behandlungsarmen auch Erhebungen bzw. Ereignisse unter möglichen Folgetherapien berücksichtigt.

24. Auswertung der Daten: Responderanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, für Responderanalysen drei Effektmaße angeben zu wollen, attributables Risiko, Odds Ratio und relatives Risiko. Angaben zur geplanten Teststatistik für die geplanten Responderanalysen und dazu, welches Modell zur Berechnung verwendet werden soll, fehlen und sind daher zu ergänzen.

25. Auswertung der Daten: stetige Auswertungen

Für stetige Auswertungen soll laut Angaben in den Studienunterlagen ein gemischtes Modell für Messwiederholungen (Mixed Model Repeated measures [MMRM]) mit den Kovariablen Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn, verwendet werden und als Effektmaß Cohen's d nebst

95%-Konfidenzintervall herangezogen werden. Die fehlenden Angaben zum Effektmaß und zur Teststatistik sind zu ergänzen.

Für die stetigen Auswertungen zum Endpunkt 6MWT soll ebenfalls Cohen's d als Effektmaß verwendet werden. Die Verwendung von Cohen's d ist in diesem Fall nicht sachgerecht, da die Ergebnisse dieses Endpunkts auf einer natürlichen Skala beruhen. In den Studienunterlagen ist daher 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

Laut Angaben in den Studienunterlagen werden als Sensitivitätsanalysen Analysen gewählt, bei denen Beobachtungen nach jeglichem Behandlungswechsel nicht in die Analyse eingehen. Darüber hinaus sollten, aufgrund einer möglichen Heterogenität zwischen den beiden Therapieoptionen im Vergleichsarm, Heterogenitätsuntersuchungen in der Datenauswertung durchgeführt werden. Diese sind in den Studienunterlagen zu ergänzen.

27. Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer plant für verschiedene Merkmale Subgruppenanalysen durchzuführen. Die Wahl der potenziellen Effektmodifikatoren entspricht dabei weitestgehend denen, die auch in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abepravovec untersucht werden sollen. Im vorliegenden Verfahren sollen jedoch anstelle des Alters zu Behandlungsbeginn das Alter zu Studieneinschluss (präsymptomatisch, SMA Typ 2 und SMA Typ 3) bzw. das Alter bei Diagnose (SMA Typ 3) als Subgruppenmerkmale ausgewertet werden. Dies sollte vereinheitlicht und auf alle zu untersuchenden Populationen ausgeweitet werden. Es sollten grundsätzlich inhaltlich sinnvolle Trennwerte gewählt werden, die sich ggf. zwischen den einzelnen zu untersuchenden Populationen unterscheiden. Die geplante Einteilung der Subgruppen auf Basis des Medians ist daher zu begründen. Angaben zur geplanten Methodik für die Subgruppenanalysen und zum Umgang bzgl. der Interpretation der Ergebnisse fehlen bisher und sind zu ergänzen.

28. Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Beim Umgang mit extremen Gewichten bei Nutzung des Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Verfahrens plant der pharmazeutische Unternehmer Propensity Scores die unter 0,05 bzw. über 0,95 liegen mittels des entsprechenden Schwellenwerts zu ersetzen. Das geplante Vorgehen ist 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 fehlt in den vorgelegten Dokumenten und ist vom pharmazeutischen Unternehmer zu ergänzen.

29. Auswertung der Daten: unerwünschte Ereignisse (UE)

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass die UE-Endpunkte unter Verwendung einer Hypothetical Strategy ausgewertet werden sollen. Dazu werden in beiden Behandlungsarmen die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels zensiert.

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

Sofern bei fehlenden Datumsangaben der Monat fehlt, plant der pharmazeutische Unternehmer das Datum zu verwenden, an dem der Patient bzw. die Patientin zuletzt als ereignisfrei galt. Die geplante Ersetzung des Monats für Patientinnen und Patienten mit Ereignis führt jedoch 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.

Der pharmazeutische Unternehmer plant, fehlende Werte nicht zu imputieren und eine Variable nicht als Confounder zu verwenden, wenn mehr als 40 % der Daten zu der jeweiligen Variablen fehlen. Die daraus resultierenden Konsequenzen für die Auswertungen und Interpretation der Daten sind bisher jedoch nicht dargelegt und zu diskutieren.

31. Auswertung der Daten: Fehlende Angaben

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers sind folgende fehlende Angaben entsprechend der Anforderungen des Forderungsbeschluss vom 21. Juli 2022 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.

Zusätzlich zu den verpflichtend umzusetzenden Anpassungen spricht der G-BA nachfolgend genannte Empfehlungen für eine darüberhinausgehende Anpassung des Studienprotokolls und des SAP aus:

1. Fragestellung gemäß PICO: Outcome (Allgemein)

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse auch zwischen den anwendungsbegleitenden Datenerhebungen in der spinalen Muskelatrophie zu gewährleisten, ist eine einheitliche Vorgehensweise zu bevorzugen. Daher wird empfohlen, für identische Endpunkte möglichst einheitliche und im Verfahren zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec als sachgerecht bewertete Operationalisierungen zu wählen.

2. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Morbidität

Auch bei der geforderten Auswahl und Hierarchisierung von relevanten Endpunkten zur Beschreibung der motorischen Funktion wird ein einheitliches Vorgehen zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec empfohlen.

3. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Erreichen motorischer Meilensteine

Bezüglich der geforderten Ergänzung eines Endpunktes zum Erhalt der motorischen Funktion wird empfohlen, diesen als „Zeit vom Erreichen eines motorischen Meilensteins bis zum vollständigen Verlust dieser Fähigkeit“ zu operationalisieren.

4. Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Bayley III

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten soll die motorische Funktion bisher ausschließlich über die Subskala zu den grobmotorischen Fähigkeiten des Bayley III erhoben werden. Es wird empfohlen, alternativ oder zusätzlich den CHOP-INTEND einzusetzen, der sich ebenfalls für die entsprechende Altersgruppe eignet.

5. Datenquelle: Outcome, Morbidität (Respiratorische Funktion)

Eine dauerhafte Beatmung ist vorliegend operationalisiert als eine Beatmung über täglich mindestens 16 Stunden an mindestens 21 aufeinanderfolgenden Tagen. Eine Begründung, warum der pharmazeutische Unternehmer erst ab 21 aufeinanderfolgenden Tagen von einer dauerhaften Beatmung ausgeht, liegt nicht vor. Es wird daher empfohlen, die Operationalisierung der dauerhaften Beatmung an die Operationalisierung in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec (2 aufeinanderfolgende Dokumentationen einer Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag) anzugleichen.

6. Datenquelle: Outcome, Morbidität (Bulbäre Funktion)

Die Sprachfähigkeit soll über die Subskalen expressive und rezepptive Sprache des Bayley III bei präsymptomatischen und Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 erhoben werden. Da die Erhebung der Entwicklung der Sprachfähigkeit auch bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und Typ 3 sinnvoll erscheint, wird eine entsprechende Erhebung auch bei diesen Patientenpopulationen empfohlen.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 2. Mai 2024 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. 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 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. April 2024 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 1.0 (Original); 31. Juli 2023) und dem statistischen Analyseplan (Version 1.0 (Original); 10. August 2023) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	16. Oktober 2023 5. Januar 2024 15. Januar 2024	Beratung zum Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP)
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Beratung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP
Plenum	4. April 2024	Beschlussfassung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP

Berlin, den 4. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken