



**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**

Vom 4. Februar 2021

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| A. Beschreibung des Verfahrensablaufs | 3 |
| B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen..... | 4 |
| C. Verfahren zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen | 5 |
| 1. Konzept des IQWiG..... | 5 |
| 2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens an der Konzepterstellung | 5 |
| 2.1 Unterlagen des Beteiligungsverfahrens | 6 |
| 2.2 Übersicht der Beteiligungen..... | 10 |
| 2.3 Wortprotokoll des Fachaustausches | 13 |
| 2.4 Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)..... | 46 |
| D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen..... | 52 |
| 1. Rechtsgrundlage | 52 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung..... | 52 |
| 3. Bürokratiekosten | 60 |
| 4. Verfahrensablauf | 60 |

| | |
|---|-----------|
| 5. Beschluss..... | 63 |
| 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 70 |
| E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation | 76 |

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|---|
| AG § 35a | 15. April 2020 16. Juni 2020 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL); Beteiligung der Bundesoberbehörde |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Juli 2020 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 16. Juli 2020 | Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Auftrag an das IQWiG zur Ausarbeitung eines Konzeptes, inklusiver Auftragskonkretisierung |
| – | 1. Oktober 2020 | Übermittlung des Konzeptes vom IQWiG an den G-BA |
| – | 2. Oktober 2020, 30. Oktober 2020 | Beginn des schriftlichen Beteiligungsverfahrens, Ende des schriftlichen Beteiligungsverfahrens |
| AG § 35a | 18. November 2020 | Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. November 2020 | Durchführung des Fachaustausches |
| AG § 35a | 2. Dezember 2020 16. Dezember 2020 6. Januar 2021 20. Januar 2021 | Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. Januar 2021 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 4. Februar 2021 | Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) |

B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt, die Informationen liefern konnte, die relevante Hinweise auf bestehende Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec enthalten haben.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 16. Juli 2020 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 1. Oktober 2020 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens an der Konzepterstellung

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden die sachverständigen Stellen gemäß § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie zu dem Konzept des IQWiG (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) schriftlich zu äußern. Weiterhin wurde den sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V die Gelegenheit gegeben, sich in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses zur Erstellung des Konzeptes an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu beteiligen.

Zu diesem Zweck wurden das Konzept des IQWiG den sachverständigen Stellen zugesendet.

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

| Sachverständige Stellen | Straße | Ort |
|---|------------------------------|---------------------|
| Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) | Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 | 53175 Bonn |
| Paul-Ehrlich-Institut (PEI) | Paul-Ehrlich-Str. 51-59 | 63225 Langen |
| Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AMWF) | Birkenstr. 67 | 10559 Berlin |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | Herbert-Lewin-Platz 1 | 10623 Berlin |
| Novartis Gene Therapies | Theresienhöhe 28 | 80399 München |
| RESTORE Register | Theresienhöhe 28 | 80399 München |
| SMArtCARE Register | Venusberg-Campus 1 | 53127 Bonn |
| TREAT-NMD - SMA-Register | Ziemssenstr. 1a | 80336 München |
| Biogen GmbH | Riedenburger Str. 7 | 81677München |
| Roche Pharma AG | Grenzacherstrasse 124 | 4070 Basel, Schweiz |
| Cytokinetics, Inc. | 280 East Grand Avenue | CA 94080, USA |

2.1 Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
YvS

Datum:
2. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10506 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8
SGB V

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung vom 16. Juli 2020 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben (inklusive Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, die zum Zeitpunkt der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind)

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an der Konzepterstellung übermitteln wir Ihnen hiermit das vom IQWiG erstellte Konzept und möchten Ihnen gerne die Gelegenheit geben, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie dem Konzept des IQWiG bis zum

30. Oktober 2020

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre schriftlichen Äußerungen, ggf. einschließlich der referenzierten Literatur, reichen Sie bitte bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V ein:

<https://extern.portal.g-ba.de/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „Anwendungsbegleitende Datenerhebung - Onasemnogen-Abeparvovec“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

oder per Post (z. B. per CD/DVD) möglich:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 23. November 2020 vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 5. November 2020 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
YvS

Datum:
5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8
SGB V

per E-Mail

Fachaustausch zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Onasemnogen-Abeparvovec zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 5. Kapitel § 57 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses können die in das Verfahren eingebundenen, sachverständigen Stellen neben einer schriftlichen Beteiligung auch in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zur Erstellung des Konzeptes beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

Beteiligungsverfahrens an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):

- Onasemnogen-Abeparvovec zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA)

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 23. November 2020
um 14 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist der pU für Onasemnogen-Abeparvovec, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Bitte teilen Sie uns bis zum 16. November 2020 per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Voraussetzung für die Teilnahme an dem Fachaustausch ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3. Die Offenlegungserklärung muss im Original zum Fachaustausch vorliegen.

Bitte beachten Sie, dass der Fachaustausch in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2.2 Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

| Organisation | Beteiligung | Posteingang |
|---|-------------|--------------------------------|
| Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) | nein | keine schriftliche Beteiligung |
| Paul - Ehrlich - Institut (PEI) | ja | 02.11.2020 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | ja | 30.10.2020 |
| Novartis Gene Therapies | ja | 30.10.2020 |
| RESTORE Register | (ja) | 30.10.2020 |
| SMArtCARE Initiative | ja | 29.10.2020 |
| TREAT-NMD - SMA-Register | nein | keine schriftliche Beteiligung |
| Biogen GmbH | ja | 30.10.2020 |
| Roche Pharma AG | ja | 30.10.2020 |
| Cytokinetics, Inc. | nein | keine schriftliche Beteiligung |
| Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. | ja | 30.10.2020 |
| Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. | ja | 30.10.2020 |

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

| Organisation | Name |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| Novartis Gene Therapies | Hofmaier, Fr. Dr. |
| Novartis Gene Therapies | Ernst, Hr. Dr. |
| Novartis Gene Therapies | Schwenke, Hr. Dr. |
| Novartis Gene Therapies | Harms, Hr. Dr. |
| RESTORE Register | Tauscher-Wisniewski, Fr. Dr. |
| RESTORE Register | Bischof, Hr. Dr. |
| SMArtCARE Register | Pechmann, Fr. Dr. |
| SMArtCARE Register | Kirschner, Hr. Prof. Dr. |
| TREAT-NMD - SMA-Register | Walter, Fr. Prof. Dr. |
| Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. | Ziegler, Hr. Dr. |
| Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. | Schara-Schmidt, Fr. Prof. Dr. |
| Biogen GmbH | Gleißner, Fr. |
| Biogen GmbH | Patel, Fr. |
| AkdÄ | Niehues, Hr. Prof. Dr. |
| AkdÄ | Rascher, Hr. Prof. Dr. |
| Roche Pharma AG | Sturm, Fr. |
| Roche Pharma AG | Marquardt, Hr. |
| PEI | Ziegele, Fr. |
| PEI | Schüßler-Lenz, Fr. |
| BfArM | Naumann-Winter, Fr. Dr. |

2.2.3 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Novartis Gene Therapies | | | | | | |
| Hofmaier, Fr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Ernst, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Schwenke, Hr. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein |
| Harms, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| RESTORE Register | | | | | | |
| Tauscher-Wisniewski, Fr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Bischof, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| SMartCARE Register/ Uniklinik Freiburg | | | | | | |
| Pechmann, Fr. Dr. | nein | nein | ja | ja | nein | nein |
| SMartCARE Register/ Uniklinik Bonn | | | | | | |
| Kirschner, Hr. Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | nein | nein |
| TREAT-NMD - SMA-Register/ Uniklinik München | | | | | | |
| Walter, Fr. Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | nein | nein |
| Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V./ Uniklinik Heidelberg | | | | | | |
| Ziegler, Hr. Dr. | nein | ja | ja | ja | ja | nein |
| Schara-Schmidt, Fr. Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | nein | nein |
| Biogen GmbH | | | | | | |
| Patel, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Gleißner, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| AkdÄ | | | | | | |
| Niehues, Hr. Prof. Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Rascher, Hr. Prof. Dr. | ja | ja | ja | ja | ja | nein |
| Roche Pharma GmbH | | | | | | |
| Sturm, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Marquardt, Hr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| PEI | | | | | | |
| Ziegele, Fr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Schüßler-Lenz, Fr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| BfArM | | | | | | |
| Naumann-Winter, Fr. Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**hier: Fachaustausch Anwendungsbegleitende Datenerhebung Onasemnogen-
Abeparvovec (Zolgensma)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. November 2020
von 14:01 Uhr bis 16:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Gene Therapies:**

Frau Dr. Hofmaier
Herr Dr. Ernst
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Harms

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Patel
Frau Gleißner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Sturm
Herr Marquardt

Angemeldete Teilnehmer des **RESTORE Registers:**

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski
Herr Dr. Bischof

Angemeldete Teilnehmer des **SMArtCARE Registers:**

Frau Dr. Pechmann
Herr Prof. Dr. Kirschner

Angemeldete Teilnehmerin des **TREAT-NMD - SMA-Registers:**

Frau Prof. Dr. Walter

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V.:**

Herr Dr. Ziegler
Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Niehues
Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldeter Teilnehmerin des **Paul-Ehrlich-Institut (PEI):**

Frau Ziegele
Frau Dr. Schüßler-Lenz

Angemeldete Teilnehmerin für das **Bundesinstitut für Arznei- und Medizinprodukte (BfArM):**

Frau Dr. Naumann-Winter

Beginn der Anhörung: 14:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben uns heute Nachmittag im Rahmen des schriftlichen Beteiligungsverfahrens zur Aufsetzung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Zolgensma hier zusammengefunden. Wir haben im schriftlichen Beteiligungsverfahren eine ganze Reihe von Stellungnahmen, Rückmeldungen etc. pp. erhalten, über die wir heute sprechen wollen.

Ich muss zunächst, weil wir in einem formalisierten Anhörungsverfahren und Stellungnahmeverfahren sind, die Anwesenheit feststellen, weil die Sitzung protokolliert und in der zusammenfassenden Dokumentation abgedruckt wird. Vor diesem Hintergrund habe ich zunächst die lästige Pflicht, die Anwesenheitskontrolle vornehmen zu müssen. Für Novartis Gene Therapies müssten Frau Dr. Hofmaier, Herr Dr. Ernst, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Harms zugeschaltet sein, für das RESTORE-Register Frau Dr. Tauscher-Wisniewski und Herr Dr. Bischof, für das SMARtCARE-Register Frau Dr. Pechmann und Herr Professor Kirschner, für das TREAT-NMD-SMA-Register Frau Professor Walter, Herr Dr. Ziegler und Frau Professor Schara-Schmidt für die Gesellschaft für Neuropädiatrie, für die AkdÄ Herr Professor Niehues und Herr Professor Rascher, für das PEI Frau Ziegele und Frau Dr. Schüssler-Lenz, für das BfArM Frau Dr. Naumann-Winter, für Biogen Frau Patel und Frau Gleißner, für Roche Pharma Frau Sturm und Herr Marquardt. – Ist noch jemand zugeschaltet, den ich nicht aufgerufen habe? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Bevor ich Fragen stelle, würde ich sofort in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen wollen. Ich schaue in Richtung der Bänke. Gibt es aus Sicht der Bänke Fragen, die zunächst gestellt werden sollten, bevor ich am Ende dem pharmazeutischen Unternehmer, den Fachgesellschaften etc. pp. die Möglichkeit gebe, aus ihrer Sicht die Dinge zu adressieren, die ihnen wichtig sind? Wer möchte für die Bänke beginnen? – Frau Göppel, GKV.

Frau Göppel: Wir haben eine Frage, die sowohl an den pU, an Novartis, als auch an das SMARtCARE-Register geht. In der Stellungnahme wird von einer Kooperation oder dem Beginn der Gespräche zum Datenzugang in gesprochen. Wir würden gerne wissen, wie absehbar eine Kooperation ist und welche Hürden hierbei noch bestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Göppel. – Dann fangen wir mit dem pU an und machen mit SMARtCARE weiter.

Herr Dr. Harms (Novartis Gene Therapies): Das ist eine Frage, die ich gerne an Herrn Ernst weiterleiten möchte. Wir haben in der mündlichen Anhörung schon betont, dass wir in Deutschland SMARtCARE als Indikationsregister begrüßen. Wir sind mit Herrn Professor Kirschner im Dialog, was den abschließenden Vertrag dazu angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Ernst bitte und dann Herr Kirschner. – Hallo? Versteht mich noch jemand?

Herr Dr. Harms (Novartis Gene Therapies): Es scheint etwas mit der Verbindung nicht zu klappen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir verstehen Sie aber gut, Herr Harms. Sie können reden. Die Bilder sind nur weg.

Herr Dr. Harms (Novartis Gene Therapies): Um auf die Frage zurückzukommen: Wir sind mit SMArtCARE im Dialog, um einen Vertrag abzuschließen. Wir unterstützen SMArtCARE in Deutschland. Für uns als pharmazeutischen Unternehmer stellen sich einige Fragen, die ich vielleicht als Eingangsfragen stellen möchte. Wie plant der G-BA, den Zugriff auf die im IQWiG-Konzept vorgeschlagenen zVT-Daten für die Auswertung zu regeln? Welche weiteren Verfahrensschritte zur Machbarkeit und Operationalisierung sind vom G-BA geplant, um die näheren Vorgaben diesbezüglich hinreichend klar zu bestimmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Harms. Das machen wir im Nachgang; dann äußern wir uns dazu. – Jetzt Herr Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMArtCARE Register): Von der SMArtCARE-Initiative, von dem Register her ist es so, dass wir uns als indikationsbezogenes Register sehen. Bisher wird das Register von der Firma Biogen finanziert. In dem Vertrag ist eigentlich ein Transfer von patientenindividuellen Daten an das pharmazeutische Unternehmen nicht vorgesehen. Wir haben ein Interesse daran, letztendlich die Daten selber auszuwerten, aber wir sind auch offen, eine Lösung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu finden, wie das mit dem Datentransfer gewünscht ist und wie diese Daten zum G-BA zur Beurteilung oder in das Dossier gelangen. Von daher sind wir offen. Wir sind im Moment in Vertragsverhandlungen mit der Firma Novartis Gene Therapies und würden dafür gerne wissen, welcher Datentransfer von uns an den Unternehmer erwartet wird oder inwieweit erwartet wird, dass wir die Datenanalysen vielleicht selbstständig durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kirschner. – Das war eine Frage, die Sie im Verlauf der letzten Woche schon einmal adressiert hatten. Darauf gehen wir gleich noch einmal ein. – Jetzt Herr Eyding bitte, dann Herr Jantschak.

Herr Eyding: Guten Tag zusammen! Ich würde erst einmal von den organisatorischen Fragen weggehen, wenn das okay ist, und auf zwei inhaltliche Fragen zu sprechen kommen. Ich wollte die SMArtCARE Register-Betreiber fragen, wie Sie einschätzen oder welche Zahlen Sie dazu schon haben, wie das Zahlenverhältnis der Zolgensma- zu Nusinersen-, also Onasemnogen-versus Nusinersen-Patienten, in Zukunft zu erwarten ist. Ich gehe einmal davon aus, dass das ungefähr gleichgewichtet sein wird. Davon muss man ausgehen. Welche Zahlen haben Sie dazu seit der Zulassung von Onasemnogen, weil das wesentlich die Fallzahlüberlegung bestimmen wird, die wir vornehmen müssen. Insofern, glaube ich, ist das eine sehr zentrale Frage.

Die zweite Frage, die man vielleicht zuerst beantworten sollte, ist, über welche Patientenpopulation wir eigentlich sprechen. Ich schätze das persönlich so ein – dazu würde ich Sie auch um Ihre Stellungnahme bitten –, dass wir aufgrund der Einführung des zu erwartenden Neugeborenen Screenings nicht mehr viele symptomatische Patienten im Register haben. Wir haben, nach dem Einzugsgebiet des Registers und der Inzidenz von SMA zu beurteilen, ungefähr 60 Patienten pro Jahr mit zwei oder drei Kopien, also zwei oder drei SMN2-Kopien zu erwarten. Das heißt, wir haben in den nächsten zwei Jahren 120 Patienten zu erwarten. Ich würde einmal vermuten, dass ab da keine Patienten mehr symptomatisch in das Register einfließen, weil fast alle über das Neugeborenen Screening identifiziert werden würden, sodass wir nach meiner Meinung sowieso hauptsächlich über die präsymptomatisch behandelten Patienten sprechen müssen. Das wäre vielleicht die Frage, die wir zuerst beantworten müssen, mit wie vielen Patienten mit symptomatischer SMA, also mit

Behandlungsbeginn nach Symptombeginn, man eigentlich in dem Register im Laufe der Zeit noch rechnen muss, und die Frage der Balanciertheit zwischen Onasemnogen und Nusinersen. Das wären meine beiden Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit Herrn Kirschner oder jemandem von SMArtCARE an, dann würde ich die Gesellschaft für Neuropädiatrie, also Frau Schara oder Herrn Ziegler das Wort erteilen. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMArtCARE Register): Wir können jetzt noch nicht sagen – – Die Dateneingabe in das Register erfolgt nicht immer sofort zeitnah, sodass vielleicht der pharmazeutische Unternehmer sagen kann, wie viele Patienten schon behandelt wurden. Wir gehen aber davon aus, dass sich jetzt alle Behandlungszentren an der SMArtCARE-Datenerfassung beteiligen. Von daher kann ich im Moment noch nicht sagen, wie viele Daten zu Zolgensma im Register sind. Ich glaube aber, dass es wahrscheinlich gerade bei den Säuglingen einen Shift geben wird hin zur Zolgensma-Therapie. Von daher wäre zu überlegen, ob man nicht die bereits erfassten Daten der Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, zum Vergleich heranziehen kann, weil die identische standardisierte Evaluationsinstrumente benutzen. Ich hätte etwas Sorge, wenn wir nur vom Stand heute prospektiv sammeln, dass wir dann ein ausreichend großes Vergleichskollektiv mit Nusinersen-Behandlung haben. Für die Zukunft, wenn wir an 2021 denken, wenn das Neugeborenencreening angefangen hat, werden zunehmend die symptomatischen Patienten weniger werden, aber ich denke, wenn wir in zwei bis drei Jahren Ergebnisse sehen wollen, wird da noch ein großer Teil symptomatischer Patienten sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kirschner. – Ich will an der Stelle nur sagen: Ich weiß nicht, ob sich der pharmazeutische Unternehmer jetzt heute zu Patientenzahlen äußert. Das war eine Fragestellung, die wir auch im Rahmen der Anhörung zur Nutzenbewertung gestellt hatten. Damals hat der pharmazeutische Unternehmer eine öffentliche Auskunft nicht erteilt, er hat uns aber im Nachgang zur mündlichen Anhörung die entsprechenden Daten übermittelt. Herr Eyding, vor diesem Hintergrund können wir die, wenn das heute nicht coram publicum erörtert wird, im Unterausschuss Arzneimittel zur Verfügung stellen. Das war ein wichtiges Anliegen in der Nutzenbewertungsanhörung letzte Woche oder vor zwei Wochen, als wir die hatten. Die Zahlen liegen uns vor. – Jetzt die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Frau Schara oder Herr Ziegler oder beide. – Bitte, Frau Schara.

Frau Schara-Schmidt (GNP): Ich kann die Ausführungen von Herrn Kirschner nur unterstützen. Ich denke, es wird sich verschieben, auch mit der Anzahl der Patienten. Deshalb ist es sowohl retrospektiv als auch prospektiv im Moment schwierig. Durch das Neugeborenencreening werden wir die Patienten zunehmend präsymptomatisch erfassen, aber dennoch wird es sich hinsichtlich der Mischpopulation nicht innerhalb von zwei Jahren ändern. Ich glaube, das dauert ein bisschen.

Herr Ziegler (GNP): Volle Zustimmung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Eyding, weiter.

Herr Eyding: Das war es erst einmal. Ich übergebe an Herrn Jantschak. Das ist schon in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann Herr Jantschak, danach Frau Teupen.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter von SMARtCARE, also die Experten, die schon Erfahrung mit Nusinersen und Zolgensma haben, und an den pharmazeutischen Unternehmer. Welche Effektunterschiede werden in einem Vergleich Zolgensma/Nusinersen in den Endpunktkategorien erwartet, die wir für die Nutzenbewertung benötigen, also Mortalität, die Patient-Reported-Outcomes und die Nebenwirkungen? Das hat große Auswirkungen auf die Fallzahl, die dann für die AbD und auch für die Dauer der Rekrutierung usw. usf. benötigt wird. Also, von welchen möglichen Effektunterschieden reden wir hier?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis Gene Therapies): Vielen Dank. – Die Effektstärke hängt sicherlich von vielen Faktoren ab, dementsprechend auch der ... (akustisch unverständlich)-Umfang, der für das Register oder für die anwendungsbegleitende Datenerhebung berechnet werden muss. Aber da gehen ein – – Welche Co-Faktoren gehen mit ein? Welche Confounder haben wir? Es sind also relativ viele Punkte, die da hineinspielen. Was wir als Annahme für die Stichprobenplanung nehmen werden, sind sicherlich die Effektgrößen, die wir in den Studien gesehen haben, sowohl für Zolgensma als auch für Nusinersen, dass wir schauen müssen, welche Populationen wir am Ende im Register haben werden, um die Stichprobenplanung machen zu können. Aber die Stichprobenplanung hängt, wie gesagt, von vielen Punkten ab, die geklärt werden müssen. Ganz wichtig für uns ist, welchen Effekt man auf jeden Fall erreichen muss, damit man aus diesen Daten einen quantifizierbaren Nutzen ableiten kann. Das ist für uns ganz zentral, auch für die Stichprobenplanung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Jantschak Nachfrage, oder okay?

Herr Dr. Jantschak: Tatsächlich hat es die Frage nicht beantwortet. Nusinersen und Zolgensma sind sehr wirksame Substanzen. Die Daten, die im Rahmen der Nutzenbewertung zur Verfügung stehen, zeigen, dass es eine wirksame Substanz ist mit hohem Einfluss auf Mortalität, auf Beatmung usw. usf. Tatsächlich ist es relevant für die Frage des Effektunterschiedes mit dem Ziel, das wir mit der AbD haben, den Zusatznutzen zu quantifizieren, von welchen Unterschieden man zwischen den beiden Substanzen ausgehen kann. Aber vielleicht können die Fachexperten mehr dazu beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Ich denke, das ist eine schwierige Frage. Es gibt bisher keine wirklichen Daten dazu, keine vergleichenden Studien, und am Ende ist es, glaube ich, hypothesengeneriert, dass man vielleicht eine Hypothese aufstellen muss, welchen Unterschied man überprüfen will, und daraus ergeben sich dann die Fallzahlen. Ich glaube, es ist schwierig, aus der klinischen Erfahrung einen Unterschied zu postulieren, sondern ich würde eher denken, das muss hypothesengeneriert sein, welchen Unterschied man als relevant definiert, und dann müsste man berechnen, wie viele Fallzahlen und welche Beobachtungszeit man dafür braucht, um das quasi nachzuweisen. Mir fällt es schwer, aus der klinischen Erfahrung jetzt einen Unterschied zu quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Sieht das die Fachgesellschaft genauso, was eigentlich logisch ist? – Herr Ziegler.

Herr Ziegler (GNP): Das sehen wir genauso, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke noch mal? Ja, okay? – Das war gerade Herr Ziegler, ist ja logisch. Ich meine, vor dem Markteintritt von Zolgensma wurden von wem auch immer drastische Unterschiede in den Behandlungsregimen propagiert. Ob die sich am Ende zeigen oder nicht, ist eine andere Frage. Aber wir müssen definieren, anhand welcher Endpunkte wir dann Unterschiede messen; und dann muss man das entsprechend skalieren, weil wir jedenfalls nach den mir zugänglichen Erkenntnissen, die allerdings rudimentär sind, diese dramatischen Unterschiede zunächst mal in den Verläufen noch nicht gesehen haben. Das führt zu der Frage, welcher Zeitraum für die Erfassung von Langzeitdaten am Ende des Tages überhaupt plausibel sein könnte. Aber dazu kommen wir später noch. – Ich habe jetzt noch einmal Herrn Schwenke dazu, dann Frau Teupen und Frau Wieseler.

Herr Dr. Schwenke (Novartis Gene Therapies): Nur ganz kurz dazu: Das ist im Prinzip das, was ich vorhin sagen wollte. Im Moment können wir nicht wirklich abschätzen, wo am Ende die Effekte landen werden, weil das von vielen Faktoren abhängt. Wichtig für uns für die Stichprobenplanung ist: Was erwartet der G-BA, was erwarten Sie, welcher Effekt herauskommen muss, damit man einen Zusatznutzen quantifizieren kann? Also eher umgekehrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, Frau Wieseler, Frau Müller. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Spannende Frage, nicht Kernfrage. – Wir hätten eine Frage an das PEI. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass Sie die Gruppe B für die andere Datenerhebung als nicht sinnvoll erachten. Vielleicht können Sie das kurz ausführen? Und noch eine Frage an die SMARtCARE-Betreiber: Sie schreiben, dass es aufgrund valider Instrumente ein Problem mit der Erfassung der Lebensqualität gibt. Können Sie dazu ausführen, weil das wichtig wäre? Wenn wir dazu keine MRDs haben, macht es das schwierig. Vielleicht können Sie das noch einmal ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zunächst Frau Dr. Schüßler-Lenz.

Frau Dr. Schüßler-Lenz (PEI): Wir erwarten vorwiegend eine Behandlung der schwer betroffenen Patienten und der durch das Neugeborenencreening, wie wir in der Formulierung der Indikation dargestellt haben, mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, wobei wir abschätzen, dass die Kinder mit drei Genkopien eher weniger behandelt werden, sondern, wie gesagt, vorwiegend die am schwersten betroffenen. Wir sehen es deshalb nicht, wieso Typ-3-SMA-Patienten mit Zolgensma behandelt werden sollten, auch wenn die theoretisch durch die von uns im Ausschuss für neuartige Therapien festgelegte Indikation erfasst sein könnten. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, Sie sagen, wir haben zwar zugelassen für diesen Typ 2, aber Sie sehen das Hauptanwendungsgebiet und die Hauptindikation in dem Typ 1 jenseits der Zulassung und halten das für den relevanten Bereich und leiten daraus die Beschränkung des Registereinschlusses ab.

Frau Dr. Schüßler-Lenz (PEI): Genau. Herr Hecken, die Diskussion, die wir geführt haben, war: Wie können wir erreichen, dass schwer Betroffene ... (akustisch unverständlich) als die wenigen, die schwer betroffen sind, mit drei Kopien, nicht von der Therapie ausgeschlossen werden. Das war ein wichtiger Gesichtspunkt in unserer Diskussion, wie gesagt, im Ausschuss für neuartige Therapien. Unter diesem Aspekt haben wir die Patienten mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens in die Indikation aufgenommen, wohl wissend bzw. davon ausgehend, dass sich letztendlich die behandelnden Ärzte über den ganzen Kontext im Klaren sind und die schwer betroffenen Patienten zur Behandlung kommen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön; wobei ich mir die Frage stelle: Wenn man jetzt gesagt hat, okay, man hat das Level etwas weitergefasst, um in diesem Grenzbereich die schwer Betroffenen auch in der Zweiergruppe zu erfassen, wäre es von Interesse, zu sehen, was man da an Wissen, an Daten generieren kann. Welche Effekte gibt es da? Vor diesem Hintergrund verstehe ich durchaus die Frage von Frau Teupen, aber vielleicht gehen wir weiter. – Frau Teupen, Sie hatten die Frage auch weitergefasst, Sie hatten die Lebensqualität. Das ging dann, glaube ich, an Herrn Kirschner oder an das SMARtCARE Register. Vielleicht können Sie etwas zu dieser Zweiergruppe und zum Einschluss ins Register sagen. Soweit ich weiß, ist bei Spinraza keine Beschränkung auf die Einserpatienten – bislang jedenfalls – im SMARtCARE drin.

Frau Tauscher-Wisniewski vom RESTORE hat sich auch gemeldet. Wenn es dazu sein sollte, würde ich Sie nach Herrn Ziegler drannehmen. Frau Tauscher, Sie müssten mir nur ein Signal geben, indem Sie ein X oder Ja schreiben; dann würde ich Sie vor Frau Müller und Frau Wieseler vorziehen. – Aber jetzt SMARtCARE. Ich weiß nicht, wer es macht: Herr Kirschner oder Frau Pechmann.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Vielleicht zunächst noch einmal zu dem gerade Diskutierten. Grundsätzlich halten wir es für sinnvoll, dass man alle behandelten Patienten mit der Gentherapie auch in dem Register erfasst. Für die Nutzenbewertung ist zu überlegen, ob man vielleicht eine homogenere Subgruppe definieren muss, für die man jetzt die Nutzenbewertung durchführt, weil man sonst eine sehr große Standardabweichung und Varianz bekommt, und über die gesamte Population, die behandelt wird, wird es schwierig sein, einen potenziellen Zusatznutzen nachzuweisen. – Das wäre mein Kommentar. Ich denke schon, dass man alle Patienten im Register erfassen sollte, sich aber überlegen muss, ob man alle auch für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Das ist eine Frage des Designs und der Fallzahlkalkulation.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – das hatten wir angemerkt –: Unseres Wissens wurden weder in der Nutzenbewertung von Nusinersen noch in der Nutzenbewertung der Gentherapie Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigt, weil da keine entsprechenden Instrumente vorliegen bzw. in den Studien keine entsprechenden Daten erhoben wurden. Wir sind auch mit dem Problem konfrontiert, dass es bisher keine guten validierten Instrumente gibt, um die Lebensqualität in dieser Population zuverlässig zu erfassen. Dazu kommt noch, dass wir bedenken müssen, dass wir im Moment eine nicht interventionelle Studie durchführen, ein Register. Man müsste sich auch überlegen, wenn man die Instrumente einsetzt, die neu sind, ob das eventuell den Charakter einer interventionellen Studie bekommt. Das wäre vielleicht denkbar; das wäre nur regulatorisch zu klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Jetzt dazu Frau Tauscher-Wisniewski von RESTORE; dann würde ich in der Rednerliste weitergehen.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (RESTORE Register): Danke. – Ich wollte noch zur Vorrednerin kurz Stellung nehmen. Die Bemerkung ist mir nicht ganz klar, inwiefern Dreikopie-Patienten aus der Berücksichtigung der Erfassung von Daten ausgeschlossen werden sollen, weil ganz klar in der Indikation mit den europäischen Gesundheitsbehörden bestimmt wurde, dass die Dreikopie-Patienten einen Teil der Indikation darstellen. Es gab dazu ganz speziell einen Bericht von einem Wissenschaftliche Forum im Rahmen der europäischen Gesundheitsbehörde, die uns speziell darauf hingewiesen haben, dass wir diese Patienten mit drei Kopien auf keinen Fall aus der Behandlungswürdigkeit mit Onasemnogen-Abeparvovec ausschließen sollen. Deshalb würde ich darum bitten, dass wir das klarstellen. Ich stimme Herrn Professor Kirschner sehr zu, was er bezüglich der Designfrage gesagt hat. Das ist eine ganz andere Fragestellung, wie man eine Nutzenbewertung in einem Design von einer Studie darstellt und erfasst und ob man da Subgruppenanalysen macht. Das ist sicherlich eine Frage, die wir gerne im Dialog mit SMARtCARE und Wissenschaftlern und Kollegen besprechen würden. Dasselbe gilt auch für die Lebensqualität der Patienten. Das ist offensichtlich ein offenes Thema, das weitere Diskussionen erfordert, damit man wirklich Qualitätsdaten produzieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Möchte PEI dazu noch mal replizieren?

Frau Dr. Schüßler-Lenz (PEI): Danke schön. – Ich möchte eigentlich nichts weiter dazu sagen. Die Indikation ist festgelegt. Die Betrachtungen, die wir dazu hatten, einschließlich der Externen, der Ad-hoc-Advisory-Group, die wir in dem Ausschuss für neuartige Therapien gehört haben, sind da. Es ist ausführlich im EPAR dargestellt, und Weiteres möchte ich hierzu nicht sagen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich jetzt Frau Wieseler vom IQWiG, dann Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich möchte gern noch mal auf die Frage der Fallzahlschätzung und den Umfang der Patientenpopulation zurückkommen. Wir haben in dem Konzept für die anwendungsbegleitende Datenerhebung eine orientierende Fallzahlschätzung vorgenommen auf Basis der Information, die vorhanden ist. Da kann ich bestätigen, was die Vorredner zu diesem Thema gesagt haben: Die Information ist sehr dünn; deshalb ist diese Fallzahlschätzung auch nur orientierend. Sie gibt also einen ersten Anhaltspunkt dafür, von welcher Größenordnung von Studienpopulationen wir reden. Wir haben auch explizit vorgeschlagen, dass es im Verlauf der Datenerhebung zu einer Überprüfung dieser Fallzahl kommen muss auf Basis der Informationen, die dann gesammelt werden. Diese wiederholte Überprüfung und gegebenenfalls Anpassung der Fallzahl ist im Verfahren explizit vorgesehen. Der G-BA ist sogar aufgefordert, wiederholt zu überprüfen, ob die anwendungsbegleitende Datenerhebung gemäß der Vorgaben läuft. Das würden wir versuchen, in diesem Rahmen zu lösen, also eine Annahme einer Fallzahl, die dann im Verfahren kontinuierlich überprüft und gegebenenfalls angepasst wird. Ich würde, was eine Fallzahlplanung grundsätzlich angeht, erst einmal von der verfügbaren Evidenz ausgehen und

dann überlegen, welche Effekte da herauskommen können. Ich kann den Ansatz nicht ganz verstehen, dass man sagt, welchen Effekt man sich wünscht, und dann macht man eine Fallzahl. Das scheint mir ein eher ungewöhnliches Verfahren zu sein.

Vielleicht kurz zu der Frage, die zuletzt diskutiert wurde: Ist die Population gegebenenfalls zu heterogen, um in einer Gesamtauswertung einen Zusatznutzen beschreiben zu können? Von Frau Tauscher-Wisniewski ist schon angeklungen, dass man das gegebenenfalls über Subgruppen regeln kann. Hier hat man gegebenenfalls unterschiedliche Fragestellungen, abhängig vom Schweregrad. Der G-BA hat in seiner Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Grunde genommen schon zwei Fragestellungen aufgemacht. Das würde man sicherlich getrennt betrachten, sodass ich diese Befürchtung, dass man gegebenenfalls in einer Gesamtbetrachtung all dieser Patienten einen Zusatznutzen übersieht, primär nicht sehe. Man würde das voraussichtlich separat analysieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler, für diese Anmerkung, die ich für sehr wichtig halte. – Herr Schwenke, hatten Sie sich zu diesem Einwand oder zu diesem Vortrag von Frau Wieseler gemeldet, oder hatten Sie einen anderen Punkt?

Herr Dr. Schwenke (Novartis Gene Therapies): Nein, zu den Aussagen von Frau Wieseler. – Wirklich gute Punkte. Ganz wichtig noch mal: Für die Stichprobenplanung sind zwei Daten wichtig, nämlich: Was kann man erreichen, und was muss man mindestens erreichen? Dieses „Was muss man mindestens erreichen?“ – in diesem Fall, um einen quantifizierbaren Zusatznutzen generieren zu können, ist ein Punkt, der für uns sehr wichtig ist, auch für die Stichprobenplanung. Was wird als Effekt erwartet, den man erreichen muss, damit man eine Quantifizierung vornehmen kann? Natürlich nimmt man die anderen, die man hat, für beide Produkte, um dann die Stichprobenplanung zu machen. Aber erst einmal muss man wissen, welchen Schwellenwert man überspringen muss, damit eine Quantifizierung möglich ist. Das wollte ich noch beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Müller und dann Herr Kaiser. – Frau Müller, KBV, Herr Kaiser, IQWiG. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte auch kurz auf die Fallzahlplanung oder die erwarteten Effektunterschiede eingehen. Herr Schwenke hat eben angesprochen, dass er gerne will, dass definiert wird, welche Schwelle übersprungen werden muss, damit man eine Fallzahlplanung vornehmen kann. Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Das SMARtCARE-Register oder auch die anderen haben sich hierzu geäußert und auch dazu, dass sie beispielsweise eher die funktionellen Scores oder motorischen Meilensteine als die Gesamtmortalität für die Fallzahlplanung heranziehen würden, weil die Mortalität zumindest bei Typ 1 nicht so hoch ist. Meine Frage, vielleicht an Herrn Professor Kirschner oder die anderen Kliniker, ist: Natürlich ist es hypothesengenerierend, aber können Sie dazu eine Aussage machen, welche Effektunterschiede Sie in diesem Anwendungsgebiet als klinisch relevant einschätzen würden, aus rein klinischer Sicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte sich auf das dünne Eis wagen? – Herr Kirschner, fangen wir mit Ihnen an, dann kommt Frau Schara.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Ich glaube, das ist schwierig, je nach den verschiedenen Outcome-Measures. Bei den funktionellen – – Ich denke, das ist ausführlich im

Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren von Nusinersen und der Gentherapie diskutiert worden, und ich glaube, alle wissen, dass das nicht so ganz einfach ist, hier klinisch relevante Unterschiede zu definieren. Das ist sicher der Schwierigkeitspunkt, wenn man das quasi als primäres Zielkriterium benutzt.

Aber ich wollte das unterstützen, was wir geschrieben haben, dass die Mortalität bei den SMA-Patienten heutzutage sehr gering ist. Deshalb glaube ich, dass die Fallzahlen für einen Gruppenvergleich nicht ausreichen werden. Ich glaube, man darf sich nicht von der ENDEAR-Studie zum Beispiel irritieren lassen. Da hatten wir in der Behandlungsgruppe eine relativ hohe Mortalität. Das lag aber daran, dass bei der ENDEAR-Population die Therapie bei symptomatischen Patienten teilweise relativ spät begonnen wurde, weil es vorher keine andere Therapie gab. Heutzutage wird die Therapie im Krankheitsverlauf früh begonnen. Das heißt, ich glaube die Mortalität bei der SMA ist mittlerweile sehr niedrig. Das war unser Einwand, dass die Mortalität als primäres Kriterium wahrscheinlich nicht geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Ergänzung durch die Fachgesellschaft? Frau Schara oder Herr Ziegler?

Frau Schara-Schmidt (GNP): Ich fange an. – Ich kann das nur unterstützen. Ich denke, es ist ganz schwierig, zu sagen, in welcher Geschwindigkeit man bestimmte Entwicklungsschritte machen soll. Das ist quantitativ schwierig zu erfassen. Am Ende ist es so, dass wir das in der Zukunft noch sehen müssen. Ich habe dem nichts anderes hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziegler.

Herr Ziegler (GNP): Keine Ergänzungen. Ich stimme dem auch zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Herrn Kaiser, Frau Behring, dann Frau Göppel. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe, Herr Hecken, vielleicht einleitend als Hinweis, verschiedenste Fragen zu den konkreten Registern. Ich würde mit dem SMARtCARE-Register beginnen, weil ich glaube, wenn ich jetzt schon ganz viel darstelle, ist das irgendwie zu viel, um über diese Dinge zu diskutieren. Vielleicht können wir nach dem SMARtCARE-Register noch ein paar Fragen zum RESTORE-Register hinterherschicken.

Was das SMARtCARE-Register angeht, haben wir in der Beschreibung des Konzeptes aufgrund der Informationen, die wir zur Verfügung gestellt bekommen haben, dargestellt, dass wir grundsätzlich eine Eignung des SMARtCARE-Registers zur Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sehen. Das ist in den Stellungnahmen durchweg ebenfalls so gesehen worden. Es gibt vereinzelt den Hinweis, dass man andere Register möglichst auch berücksichtigen sollte. Das ist in unserem Konzept explizit angelegt worden, dass ausgehend von einem Registerprotokoll und einem Analyseplan entwickelt für das SMARtCARE-Register dann geprüft werden kann, aber eben auch muss, ob die anderen Register die Daten ebenfalls in dieser Form – und nicht in der Form der Register – bereitstellen können. Es ist nicht so, dass grundsätzlich andere Register ausgeschlossen werden, sondern im Gegenteil, wenn sie diese anwendungsbegleitende Datenerhebung erfüllen können, können sie das machen.

Zum SMARtCARE-Register haben wir drei Punkte angesprochen, bei denen aus unserer Sicht ein Diskussionsbedarf und eventuell ein Anpassungsbedarf bestehen. Diese drei Punkte umfassen die Lebensqualität, die Confounder und die Source Data Verification. Zur Lebensqualität hatten wir gerade eine kurze Diskussion. In dem RESTORE-Register werden in der gleichen Indikation Lebensqualitätsdaten mit dem PedsQL-Fragebogen erhoben. Da wäre für mich die Frage, ob aus Sicht der Fachexperten hier in Deutschland der PedsQL-Fragebogen nicht geeignet wäre. Das ist genau die Diskussion, das ist keine technische Diskussion der Einbindung von Lebensqualitätsdaten, sondern eine inhaltliche, ob es einen geeigneten Fragebogen gibt. Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage zur Source Data Verification: Dazu ist in der Stellungnahme vom SMARtCARE-Register keine weitere Ergänzung gekommen. Wir hatten eine entsprechende Source Data Verification vorgeschlagen, die üblich ist. Oder ich sage mal: Es ist üblich, dass man es für sinnvoll hält, das entweder parallel zur Entwicklung des Studienprotokolls zu machen oder aber begleitend zu der anwendungsbegleitenden Datenerhebung. Das erste Vorgehen hätte den Vorteil, dass man eventuell auftauchende systematische Fehler schon lösen könnte, die man dann bei der Datenerhebung selber nicht mehr oder in geringerem Umfang hätte. Dazu hätte ich gerne eine Rückmeldung aus dem SMARtCARE Register, wie die Sichtweise ist, so etwas zu implementieren.

Der dritte Punkt mit den Confoundern leitet schon teilweise zu dem RESTORE-Register über. Es ist auffällig, dass sich die im SMARtCARE-Register explizit als Confounder erhobenen Variablen teilweise von denen unterscheiden, die im RESTORE-Register explizit als Confounder erhoben werden. Insbesondere sind im SMARtCARE-Register gerade Informationen zu Skoliose, zu chirurgischen Verfahren, ergänzend erhoben worden. Meine Frage ganz konkret an beide Register: Wie kommen diese Zusammenstellungen der Confounder zustande? Liegt dem eine Recherche nach den entsprechenden Einflussfaktoren aus vorhergehenden Daten zugrunde? Wie kommt es zu den Unterschieden zwischen dem SMARtCARE-Register und dem RESTORE-Register? – Das wären primär die drei Fragen an das SMARtCARE-Register, wobei letztere auf das RESTORE-Register überleitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Wer macht das für SMARtCARE? – Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Vielleicht fange ich mit der Lebensqualität an. Sie haben den PedsQL erwähnt. Ich hatte schon darauf hingewiesen, dass in den kontrollierten Studien, die durchgeführt wurden, oder auch in der randomisierten Studie zu Nusinersen die Lebensqualitätsdaten nie irgendwie hilfreich waren oder in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Es ist wahrscheinlich noch eine Stufe schwieriger, bei Real-World-Data so einen Lebensqualitätsfragebogen wirklich komplett zu erfassen. Es gab letztes Jahr einen Workshop in Rom zu dem Thema „Lebensqualitätserfassung bei SMA“. Daran hat Frau Pechmann für SMARtCARE teilgenommen. Da wurde auch der PedsQL-LR als kritisch und nicht unbedingt geeignet eingeschätzt. Unser Problem ist einfach, dass wir unserer Meinung nach im Moment noch kein gutes Instrument haben und deshalb bisher zurückhaltend waren. Wie Sie schon sagten: Technisch sind die Möglichkeiten gegeben, Lebensqualität zu erfassen, aber wir weigern uns ein wenig, irgendein Instrument einzusetzen, weil es am Ende klinische Routine sein sollte. Wir betreiben nicht primär Forschung oder Validierungsstudien, deshalb haben wir das bisher noch nicht implementiert.

Dann haben Sie das Thema Source Data Verification angesprochen. Grundsätzlich wäre es möglich, eine Source Data Verification durchzuführen. Es bräuchte dafür eine entsprechende Finanzierung, dass wir das leisten können. Auch da gibt es einige Unterschiede zu einer klinischen Studie, weil es streng genommen bei Real World Data nicht unbedingt immer verpflichtend Source Data gibt. Also theoretisch sind die teilnehmenden Zentren nicht verpflichtet, jede Source-Dokumentation aufzubewahren. Wir haben die Zentren gebeten, das zu tun. Die Frage ist nur: Wenn eine Source Data nicht vorliegt, was macht man dann? Methodisch müsste man sich das überlegen, weil sich das bei Real World Data schon von einer tatsächlichen klinischen Studie nach TCP unterscheidet. Da müsste man technisch überlegen, was das konkret bedeutet. Vielleicht wäre es eher eine Plausibilitätsprüfung, oder ich weiß nicht, ob das wirklich echte Source Data sind, oder wenn es keine Source Data gibt, ob man die Daten nicht verwertet oder löscht. Das müsste man noch genauer definieren. Aber grundsätzlich würde die Möglichkeit bestehen, eine Source Data Verification bei allen Patienten oder bei einem definierten Kollektiv 10 Prozent oder genau bei den Patienten, die vielleicht für die Nutzenbewertung relevant sind, durchzuführen.

Die dritte Frage war zu den Confoundern. Bei den Confoundern ist es so, dass das im Prinzip auf den bisher publizierten Studien basiert, vor allen Dingen zur Therapie mit Nusinersen, was da als Confounder gefunden wurde, wobei das ein wenig ein Moving Target ist, weil in den letzten drei Jahren immer weitere Studien erschienen sind. Für uns als Register wäre es wichtig, dass man die Confounder möglichst vorab definiert und nicht am Ende, wenn die Studie abgeschlossen ist: Hier ist ein Confounder nicht erfasst worden, und deshalb sind die Daten nicht zu verwerten. Darüber könnte man vielleicht noch mal eine gemeinsame Diskussion führen. Für uns wäre es sehr hilfreich, vorab mit Experten und mit Ihnen gemeinsam zu definieren, was die Confounder sind, die wir erfassen wollen, damit wir nachher nicht das Problem haben, dass moniert wird, dass ein bestimmter Confounder nicht erfasst wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Vielleicht die Frage an Frau Professor Walter, weil Herr Kaiser die Frage nach der Rationale für die unterschiedlichen Confounder, die derzeit in den bestehenden Registern erfasst werden, gestellt hat. Frau Professor Walter vom TREAT-NMD-SMA-Register und dann noch an RESTORE. Können Sie das noch ergänzen?

Frau Prof. Dr. Walter (TREAT-NMD-SMA-Register): Ich denke, das SMA-Patientenregister ist ergänzend zum SMARtCARE; wir ergänzen uns gegenseitig. Das ist aber für die Nutzenbewertung nicht so ganz primär geeignet, weil das ein Patienten-Selbstreportsystem ist. Der Patient registriert sich, gibt seine Daten ein, schickt uns den genetischen Befund. Das ist ursprünglich zum Trial Readiness etabliert worden, damit man, wenn es eine klinische Studie gibt, Patienten rasch informieren und rasch rekrutieren kann. Das kommt aus Zeiten, als es noch keine Substanzen für diese Erkrankung gab. Es gibt nur wenige longitudinale Daten im Verlauf, die so validiert sind, dass man sie dafür jetzt heranziehen könnte. Insofern kann das SMA-Patientenregister hier ergänzend sein, aber primär, denke ich, als Data Source ist SMARtCARE geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Tauscher für RESTORE zu den Confoundern.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (RESTORE Register): Danke. – Ich wollte noch einmal auf wichtige Datenpunkte zurückkommen, die die Patientenpopulation definieren können. Ich stimme Herrn Professor Kirschner sehr zu, dass eine Real World Evidenz Zugang – – Die Source Data Verification schaut etwas anders aus als für kontrollierte Studien offensichtlich. Das heißt zum Beispiel, dass gewisse Evaluierungen der Patienten nicht unbedingt Routine in jedem der Zentren sind, die an einer Registerstudie teilnehmen. Ganz besonders, wenn man sich anschaut, was wir im RESTORE gemacht haben, das Vagestry, das wir mit Hilfe oder wie soll ich sagen – – Es war wirklich wichtig, welche Endpunkte wir in diese Registerstudie hineinnehmen. Es war auch teilweise von der europäischen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben oder empfohlen, streng empfohlen. Eine wichtige Evaluierung ist zum Beispiel, die Respirationsatemfunktion der Kinder in dem Zeitraum zu evaluieren, in dem sie im Register sind. Ein anderer Aspekt wäre sowohl die Pulpafunktion mit einem Schlucktest und Schluckeevaluierung als auch die Beifütterung mit oder ohne Sonde. All diese Daten sind sehr wichtig in der Evaluierung, ob da zum Beispiel ein Benefit mit einem Medikament versus einem anderen Medikament bestehen würde; nur das ist ganz allgemein gesprochen. Ich glaube, das sind wichtige Faktoren, die wir wirklich im Rahmen einer wissenschaftlichen Auseinandersetzung im Dialog mit den Kollegen in den Fachkreisen weiter besprechen müssen. Dem kann ich wirklich nur zustimmen. Wir sind sehr offen, diese Diskussion weiterzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hatte sich Herr Professor Rascher von der AkdÄ gemeldet. Herr Rascher, zu diesem Punkt?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich wollte noch mal ansprechen, dass das Wesentliche ist, dass die Daten wirklich vergleichbar sein müssen. Wir brauchen eine valide Überprüfung der Kriterien. Der AkdÄ ist es sehr wichtig, dass es möglich ist, wenn es um hier um frühe Nutzenbewertung geht – das hat sehr großen Impact, dass die Source Data Verification sehr überprüfbar wird, also dass das nicht nur bei 5 Prozent oder 10 Prozent der Fall ist, sondern dass man einen großen Anteil der Patienten überprüfen kann; vielleicht die, die man nachher auswertet. Es kann nicht sein, dass eine Klinik Daten an das SMARtCARE-Register schickt und diese Daten zu Hause in den Mülleimer schmeißt. Das geht doch nicht. Es muss in der Patientenakte dokumentiert werden, wie die ganzen Tests, die zusätzlich sind – – Das ist ein anderer Punkt. Wir haben bei der anwendungsbegleitenden Beobachtung letzten Endes zusätzliche feste Kriterien, um die Wirkung der beiden Substanzen oder vielleicht demnächst einer dritten Substanz zu sehen. Da ist es sicherlich ein bisschen mehr als das, was eben schon gesagt wurde: Das ist so eine Routine, klinische Daten werden abgegeben. Ich glaube, es ist sehr wichtig: Es muss festgelegt werden, welche Daten dokumentiert werden müssen, und diese muss man überprüfen können. Das Zweite ist – das kam bei den Confoundern auch schon –, dass zusätzliche klare Kriterien verpflichtend dokumentiert werden müssten, damit wir die Daten des Registers nachher vernünftig auswerten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Frau Behring.

Frau Dr. Behring: Ich weiß nicht, ob Herr Kaiser hinterher noch seine Fragen stellen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu dem anderen Register das machen wir später. Das war jetzt der Block SMARtCARE mit Berührungspunkt zum RESTORE, aber jetzt zunächst einmal Ihre Frage.

Frau Dr. Behring: Ich glaube, ich kann da nur einstimmen. Wir brauchen für die Nutzenbewertung eine bestimmte Qualität, und ich glaube, Source Data Verification ist ein Kritikpunkt, dass das die Daten möglicherweise ungeeignet macht; ich glaube, da muss man erst einmal starten.

Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass es sonst zur Not alles interventionelle Studien werden können. Ich weiß nicht genau, ob wir tatsächlich nur auf nicht interventionelle Studien aus sind. Würden Sie vielleicht noch einmal ausführen, warum Sie so stark betonen, dass die Registerdatenerhebung nur eine nicht interventionelle Studie sein muss?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Harms.

Herr Dr. Harms (Novartis Gene Therapies): Vielleicht kann Herr Dr. Ernst noch etwas dazu ausführen, aber wir sind davon ausgegangen, dass wir hier über eine nicht interventionelle Studie sprechen. Wir verstehen auch, dass dies eine Methodik ist, die für die andere anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechend die Voraussetzung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ernst ergänzend.

Herr Dr. Ernst (Novartis Gene Therapies): Ich habe mein Bild ausgeschaltet, weil ich ansonsten technische Probleme habe; das bitte ich zu entschuldigen. – Wir gehen davon aus, dass es sich um eine nicht interventionelle Studie handelt, um die Daten tatsächlich anwendungsbegleitend zu erheben. Es ergeben sich rechtlich gemäß dem AMD ganz andere Rahmenbedingungen, auch für die Auswahl der Zentren, für die Auswahl der Ärzte, die bei einer interventionellen Studie die Daten generieren können. Da stellt sich dann in der Tat die Frage, ob das eine Real World datenbegleitende Erhebung ist oder ob mit einer klinischen Studie gemäß TCP nicht ganz andere Voraussetzungen zu erfüllen sind. Alle wissen wir, dass Daten, die in klinischen Studien erhoben werden, in der klinischen Routine anders aussehen können. Ich weiß nicht, ob das das Ziel dieses neuen Instruments sein soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Behring noch mal.

Frau Dr. Behring: Ich danke erst einmal für Ihre Ausführungen. – Ich glaube, direkt dazu hat Herr Kaiser noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Kaiser noch mal dazu, dann Frau Müller. – Frau Professor Walter hat geschrieben, dass sie um 15:15 Uhr die Videokonferenz verlassen muss. Falls noch jemand eine Frage an Frau Professor Walter hätte, müsste sich der- oder diejenige melden. – Aber jetzt Herr Kaiser und dann Frau Müller auch zu den Confoundern. – Bitte, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zu dem Thema interventionelle/nicht interventionelle Studien: Ich denke, davon auszugehen, dass es sich grundsätzlich nur um nicht interventionelle Studien handeln kann, ist nicht kongruent mit den Zielen der anwendungsbegleitenden Datenerhebungen in § 35 a; denn es soll hier um eine Quantifizierung des Zusatznutzens gehen, auch nach den Kriterien, die im SGB V beschrieben sind, und potenziell gehört die Lebensqualität dazu. Wenn also schon alleine die Erhebung der Lebensqualität die Grenze zur interventionellen Studie überschreiten würde, kann das im Einzelfall dazu führen, dass es dann zu einer interventionellen Studie wird. Das ist auch kongruent mit der Gesetzesbegründung zum GSAV,

in der genau diese Anforderung an den G-BA formuliert wurde, die entsprechenden anwendungsbegleitenden weiteren Maßnahmen zu definieren. Insofern ist erst mal der Ausgangspunkt, das sei in jedem Fall nicht interventionell und damit verbunden, wie es teilweise anklang. Deshalb kann man bestimmte Qualitätsstandards für Daten potenziell nicht einhalten, weil deren Überprüfung schwieriger bis unmöglich wird; nicht kongruent wie gesagt mit den Zielen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.

Ich glaube, es nutzt uns allen nichts, wenn wir eine Erhebung in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung machen, bei der dann nicht sichergestellt werden kann, dass die Daten eine ausreichende Qualität haben. Dabei geht es nicht nur um Source Data Verification, sondern im SMARtCARE-Register sind umfangreiche Schritte angelegt, dass man zu einer guten Datenqualität kommt. Das hat mit der Schulung der entsprechenden Personen zu tun, nicht nur, was die Dateneingabe angeht, sondern auch die Durchführung der entsprechenden Untersuchungen mit regelmäßigen Schulungen, das hängt mit der Plausibilitätsprüfung bei der Eingabe zusammen etc. Nur was eben von Frau Tauscher-Wisniewski anklang, na ja, man macht den Zentren keine Vorgaben und auch mit der Source Data Verification, das ist nicht so das Gleiche, ich glaube, das ist nicht kongruent mit den Zielen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung. Wenn man den Zentren Vorgaben macht, um das Ziel dieser Datenerhebung zu erreichen, bleibt einem nichts anderes übrig. Wenn Sie die Lebensqualität erheben müssen, müssen Sie Lebensqualität erheben. Wenn Sie die motorischen Meilensteine zu bestimmten Zeitpunkten erheben müssen, müssen Sie diese Meilensteine erheben. Anders wird man mit dieser anwendungsbegleitenden Datenerhebung das Ziel nicht erreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Dazu direkt Frau Tauscher-Wisniewski und dann Herr Kirschner.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (RESTORE Register): Ich stimme Ihnen zu, Herr Kaiser, dass eine gewisse Vorgabe gemacht werden muss. Ich sage nur: Es muss eine Balance gehalten werden: Was ist wirklich versorgungsnaher Erhebung von Daten? Was wir wirklich machen mit einem Registry, mit einer Registerstudie ist auch – oder einem Register –: Wir sammeln Informationen von Patienten und suchen die Erlaubnis der caregivers, der Eltern oder der Patienten, dass wir Zugriff zu diesen Daten haben. Es ist auch ein längerer Verlauf im Rahmen dieses Registers, wo wir Zugang zu diesen Patientendaten haben, um feststellen zu können, wie es den Patienten auf längere Sicht geht. Da müssen manchmal Abstriche gemacht werden, weil man nicht wie in einer klinischen Studie 15 verschiedene Evaluierungen durchführen kann. Wenn so ein Patient zu einer Studienvsiste kommt, sind auch gewisse Limitierungen im Spiel, und da hilft uns wirklich die Erfahrung der behandelnden Ärzte, inwieweit das ein realistischer Zugang ist, so eine anwendungsvergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen. Ich glaube, es ist nur eine Balance; darauf wollte ich hinweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Ich möchte vonseiten des Registers betonen, dass wir grundsätzlich offen sind. Man kann sich vorstellen, innerhalb des Registers eine interventionelle Studie durchzuführen. Ich denke, wir müssen uns nur bewusst sein, was der Preis dafür ist, was zeitliche Abläufe, Aufwand betrifft, Ethikvoten usw., die dann von allen beteiligten Zentren komplett neu eingeholt werden müssten, und was quasi der Nutzen davon

ist, dass man methodisch vielleicht noch mal besser ist. Uns wäre wichtig, dass man das gut definiert. Ist es notwendig, dass man interventionell wird, auch mit all den damit verbundenen Konsequenzen, was die Bedeutung hätte, dass wir wahrscheinlich die zuvor erhobenen Daten zu Nusinersen-behandelten Patienten in den letzten drei Jahren nicht verwerten können als Vergleichskollektiv, weil wir da nicht interventionell gearbeitet haben. Ich denke, man muss sich methodisch gut überlegen, ob man interventionell werden will. Wenn man zu dem Konsens kommt, dass das sinnvoll und notwendig ist, wäre das grundsätzlich möglich, aber mit zeitlichen Verzögerungen auch für die aktuell schon behandelten Patienten in diesem Jahr verbunden. Ich denke, es würde wahrscheinlich mindestens ein halbes Jahr bis zwölf Monate dauern, bis man mit einer interventionellen Studie kann. Aber grundsätzlich sind wir dafür offen, wenn man der Meinung ist, dass das methodisch notwendig ist, um saubere Daten zu generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Ich sehe in erster Linie das Problem mit den bereits eingeschlossenen Nusinersen-Patienten, weil Sie eben sinngemäß gesagt haben, wir gehen davon aus, dass bei denjenigen, die mit Symptomatik im Augenblick jedenfalls noch aufschlagen, dann ein Pre bei Zolgensma liegt. Dann haben wir möglicherweise ein Problem, das wir nicht unbegrenzt symptomatische Patienten für die Zukunft – Entschuldigung für diesen blöden Ausdruck – „produzieren“ oder nach dem Neugeborenenenscreening einschließen können. Vor diesem Hintergrund ist das wirklich eine Überlegung, ob die höhere Qualität der Daten möglicherweise dadurch wieder aufgefressen oder kompensiert oder neutralisiert wird, dass man gar nicht mehr die entsprechenden Patientenzahlen und die entsprechenden Vergleiche in diesem Stadium mit dann bereits eingetretenen Krankheitssymptomatiken bekommt. Aber, wie gesagt, das muss diskutiert werden. – Herr Kaiser dazu, dann hätte ich Frau Göppel, Herrn Eyding, Frau Boldt, Frau Müller und Frau Teupen. – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Ja, Herr Hecken, das ist ein ganz wichtiger Punkt, auch der, den Herr Kirschner angesprochen hat und auf den Sie gerade eingegangen sind. Ich glaube, wir haben – zumindest nach alledem, was wir über das SMARtCARE-Register durch den Input erfahren haben – hier nicht das große Problem, was diesen Punkt angeht, weil in dem SMARtCARE-Register schon lange durch bestimmte Erhebungszeitpunkte, durch bestimmte Standardisierung von Erhebung von Daten Vorkehrungen getroffen worden sind. Ich glaube, dass der Hauptpunkt bei dem SMARtCARE-Register darum drehen wird, was interventionelle/nicht interventionelle Studien angeht, der Punkt der Lebensqualitätserhebung sein wird. Da haben wir schon im Konzept geschrieben, dass man sich ernsthaft Gedanken machen muss, ob man deshalb eine bestimmte Schwelle überschreiten muss.

Aber wir haben im RESTORE-Register eine ganz andere Situation. Dessen muss man sich bewusst sein, wenn man darüber spricht, dieses Register gegebenenfalls als weiteres Satellitenregister ergänzend einzubeziehen, weil dort explizit keine Vorgaben an die Zentren gemacht worden sind. Damit hat man dann ein Problem. Das wird auch deutlich an den ausgefüllten Fragebogen des RESTORE-Registers – dazu kommen wir gleich noch mit ein paar Fragen –, wo dargestellt wird, wie groß offensichtlich die Menge der fehlenden Werte in den Zentren ist. Mit einer solch großen Menge fehlender Werte zu bestimmten Endpunkten, nicht zur Mortalität, aber zu anderen Endpunkten, wird es schwierig bis unmöglich, respektive nicht sinnvoll, solche Daten einzubeziehen. Deshalb, glaube ich, muss man trennen: Wo ist

eigentlich jetzt das Problem? Ich vermute bei SMARtCARE nicht sehr groß, aber an anderer Stelle wird das ganz offensichtlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. Diese Klarstellung beruhigt mich jetzt. Das heißt, wir gehen davon aus, dass wir doch eine relativ hohe Validität der Daten im SMARtCARE haben; über RESTORE sprechen wir gleich. – Dann würde ich die Rednerliste weiter abarbeiten: Frau Göppel, GKV-SV, Herr Eyding, MDS, Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Frau Müller, KBV, und Frau Teupen, PatV. – Frau Göppel, bitte.

Frau Göppel: Wir stellen uns die Frage, ob man derzeit davon ausgehen kann, dass im SMARtCARE-Register alle Confounder erhoben werden. Wie lange würde es dauern, wenn man die Confounder ergänzen oder nur die Medikation zur Erhebung der Confounder vornehmen müsste?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Göppel. – Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Die Dokumentation an den Zentren erfolgt primär auf Papier, sodass man sehr zeitnah neue Formulare zur Verfügung stellen kann, wenn man weitere Confounder erfassen will, sodass ich im zeitlichen Verzug kein Problem sehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Frau Göppel, beantwortet? Okay. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe auch noch eine Frage zu den Confoundern; das habe ich vorhin bei meiner Frage zu der Verteilung auf Zolgensma- und Spinraza-Patienten vergessen, eine Frage in erster Linie an die Registerbetreiber und die Kliniker. Können Sie eine Information dazu geben, ob es irgendeine Systematik bezüglich der Leute gibt, die sich für Nusinersen bzw. für Spinraza entscheiden? Kann man irgendetwas dazu sagen, ob es bestimmte Patientengruppen sind, die das eine oder andere präferieren? Im Zuge der Diskussion um das Register SMARtCARE hätte ich eine Rückfrage an das IQWiG, ob ich das richtig verstanden habe. Ich habe das Konzept eigentlich so verstanden, dass sehr viel Wert darauf gelegt worden ist, dass die Daten parallel erhoben werden, also dass die Nusinersen- und die Onasemnogen-Patienten sozusagen konsekutiv gleichzeitig erfasst und keine retrospektiven Analysen gemacht werden sollten. Ich wollte rückfragen, ob ich das jetzt anders verstanden habe oder ob das so dabei bleibt. Also, vielleicht erst einmal die erste Frage zu der Systematik der unterschiedlichen Entscheidungen für die eine oder andere Therapieform und danach diese Verständnisfrage. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann bin ich mal gespannt, ob uns jemand eine Rationale in der Entscheidung für die eine oder andere Therapieform erklären kann. Wir haben in der Anhörung vor zwei Wochen doch erstaunlicherweise gehört, dass sogar von Eltern eingefordert wird, nach Spinraza-Therapie, obwohl Patientinnen und Patienten darauf ansprechen, noch mal Zolgensma. Aber was ist die Rationale der Entscheidung der Eltern oder der Entscheidung der Ärzte? – Frau Schara oder Herr Kirschner oder Herr Ziegler oder Frau Pechmann? – Frau Schara-Schmidt.

Frau Schara-Schmidt (GNP): Das ist immer eine individuelle Entscheidung. Man wird ergebnisoffen aufklären, man wird die positiven Effekte darstellen, man wird aber auch die Darreichungsform und die Nebenwirkungen ausführlich darstellen. Es ist ein multifaktorielles

System, ob die Familie sagt, wir möchten das so in der Gentherapie. Die Einmalgabe ist uns wichtig, wir kommen dann auch regelmäßig. Vielleicht gibt es Menschen, die sagen: Wir möchten dieses Risiko noch nicht eingehen, wir möchten uns das erst an anderer Stelle noch mal anschauen. Ich glaube, die Frage war, ob wir Patientencluster-, Familiencluster-Strukturen absehen können, wo wir sagen: Die entscheiden sich eher dafür oder dafür. Erst einmal behandeln wir hier im Moment in erster Linie mit Spinraza, aber ich höre auch von anderen Kollegen nicht, dass es gewisse Cluster oder Kriterien gibt, wann sich Familien für das eine oder andere entscheiden. Ich glaube, für alle ist es ein großer Punkt, dass es eine Einmalgabe ist, aber man muss das auch immer im Kontext mit den vielen anderen genannten Faktoren sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schara. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Danke für die Antwort. Das war genau die Frage. Ich hatte aus der Anhörung mitgenommen, dass es vonseiten der Ärzteschaft – wir wissen alle, wie die Studienlage ist –, keine guten Kriterien gibt, das eine oder andere zu empfehlen, aber es könnte trotzdem sein, dass gerade im Sinne von Confounding bestimmte Gruppen sich irgendwie eher für das eine entscheiden und andere Gruppen für das andere. Ich habe das jetzt so verstanden, dass das eher nicht der Fall ist oder Sie zumindest noch nichts beobachtet haben, was bestimmte Gruppen in die eine Richtung oder in die andere Richtung gehen lässt. Das wollte ich eigentlich abklären. Insofern vielen Dank für die Antwort; das war genau das, was ich hören wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Boldt, Frau Müller, Frau Teupen.

Frau Dr. Boldt: Uns würde interessieren, wie der Zugang zum SMARtCARE-Register derzeit geregelt ist und des Weiteren, ob es Ideen gibt, Limitationen zum Beispiel mit einem CHOP-Instrument zu begegnen, also Validität und Schwellenwerte waren da das Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Boldt. – Wer macht das? Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Der Zugang zum SMARtCARE-Register ist überall für Zentren grundsätzlich offen. Wir haben über 50 Zentren in Deutschland, die sich an der SMARtCARE-Datenerfassung beteiligen. Letztendlich kann jede Klinik, die SMA-Patienten betreut oder auch medikamentös behandelt, daran teilnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt, beantwortet das die Frage?

Frau Dr. Boldt: Vielleicht kann ich kurz zurückfragen, wie aufwendig die Registrierung für das Register ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn ich das richtig verstanden habe, möchten Sie wissen, wie aufwendig ist Registrierung ist.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Die teilnehmenden Zentren müssen einige Formulare ausfüllen. Das muss von dem teilnehmenden Krankenhaus bei der Ethikkommission eingereicht werden. Aber das Projektmanagement von SMARtCARE

übernimmt eigentlich weitestgehend die Meldung, auch die entsprechenden Qualifikationsnachweise von dem Zentrum, um das einzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt, erledigt?

Frau Dr. Boldt: Ja, danke. – Die zweite Frage auch an die Experten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. Validität des CHOP-Instrumentes war die zweite Frage.

Frau Dr. Boldt: Ob es Ideen gibt, den Limitationen zu begegnen, also Änderungen des Instruments zum Beispiel.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMArtCARE Register): Darf ich zurückfragen, welche Limitationen Sie vom CHOP INTEND meinen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Ich meine, ob die Validität des Instruments nicht besteht, oder ob es da Zweifel gibt. Oder sehen Sie die Probleme nicht?

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMArtCARE Register): Ich würde sagen, es gibt noch Unsicherheiten in Bezug auf die Validität und vor allen Dingen auch die Bedeutung von der Punktzahl Veränderungen in dem CHOP INTEND, was die klinische Relevanz ist. Da ist denkbar, in den Patientenkohorten auch mit Nusinersen weitere Daten zu produzieren und das mit anderen Outcome-Measures zu korrelieren. Wir werden sicher versuchen, dazu beizutragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt würde ich Frau Wieseler vorziehen, die noch die zweite Frage von Herrn Eyding beantwortet, die lautete: Ist nur an prospektive vergleichende Datenbetrachtung gedacht oder ist auch daran gedacht, retrospektiv Daten der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Nusinersen einzubeziehen? Das war das Missverständnis oder die offene Frage, die Herr Eyding eben noch einmal adressiert hat. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Wir haben in dem Konzept dargestellt, dass wir insgesamt in dieser nicht randomisierten Situation eine erhöhte Unsicherheit haben und deshalb im Idealfall eine zeitlich parallele Erhebung dieser Daten innerhalb einer Datenquelle vorziehen würden, weil das eine Reihe von verzerrenden Faktoren ausschließt. Wenn diese Daten prospektiv überhaupt nicht vorhanden sind, muss man erwägen, gegebenenfalls auch retrospektive Daten heranzuziehen. Wenn das ebenfalls die Daten aus dem SMArtCARE-Register sind, entfällt zumindest ein Problem, nämlich dass wir in eine andere Datenquelle gehen, wo wir gegebenenfalls andere Definitionen, eine andere Datenqualität, andere Zeitpunkte der Erhebung haben. Das ist ein Punkt, den man sich auf Basis der verfügbaren Daten anschauen muss, und man muss trotzdem sicherlich auch ein Augenmerk darauf haben, welche Patienten das sind, die zu dem Zeitpunkt mit Nusinersen behandelt werden. Wie vergleicht sich diese Population zum Beispiel zu Patienten, die aktuell mit Nusinersen behandelt werden? Das ist aber auch etwas, das wir in dem Konzept in dem Abschnitt zur Auswertung adressiert haben, dass in dem Moment, wo wir in die retrospektive Erhebung für

einen Vergleichsarm zum Beispiel gehen, dass man diese Frage adressieren muss: Sind diese Patienten, die retrospektiv mit Nusinersen behandelt werden, die gleichen, die aktuell mit Nusinersen behandelt würden? Das ist ein Faktor in dieser relativ komplexen Situation, auf den man gerne verzichtet, wenn es möglich ist. Aber wenn es nicht möglich ist, sind das sicherlich Daten, mit denen man sich beschäftigen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Schwenke dazu oder zu einem anderen Punkt?

Herr Dr. Schwenke (Novartis Gene Therapies): Zu dem Punkt eine kurze Rückfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte, Sie haben das Wort, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis Gene Therapies): Wunderbar. Vielen Dank. – Dazu ist die Frage: Was ist das Kriterium, um sagen zu können, welche Populationen vergleichen wir, wenn wir retrospektiv und prospektiv schauen? Da gibt es verschiedene Möglichkeiten, zum Beispiel das Datum zu nehmen, wann Zolgensma in den Markt gekommen ist, um sagen zu können, ab da gab es eine zweite Therapie, die möglich war, sodass sich dann eventuell die Populationen unterscheiden von Nusinersen-Patienten vor und nach einem ganz bestimmten Zeitpunkt. Das wird sicherlich nicht so etwas sein wie: Weil man jetzt wirklich das Register umstellt mit irgendwelchen Kriterien von Confoundern oder Lebensqualität mit einschließt, sondern da muss man sich sehr genau anschauen, welche Populationen vergleicht man da, um sehen zu können, was retrospektiv und was prospektiv ist. Richtig?

Frau Dr. Wieseler: Ich würde denken, das ist auf jeden Fall ein Faktor, ab wann die Ärztinnen und Ärzte, die in diesem Register dokumentieren, Zolgensma eingesetzt haben. Das ist vielleicht nicht der Zeitpunkt der Zulassung, sondern ab wann das in den klinischen Alltag Einzug gefunden hat. Zusätzlich würde man sicherlich auch auf Patientencharakteristika schauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt habe ich Frau Müller, Frau Teupen, Frau Göppel. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich will da gerade noch mal einhaken. Ich habe eine Nachfrage zu den Confoundern, und eben wurde wieder klar, wie viel davon abhängt. – Herr Kaiser hat ganz am Anfang gefragt: Wie hatten Sie die Confounder eigentlich bestimmt? Ist das ein systematisches Vorgehen gewesen? Ich ergänze jetzt mal: Ist das vielleicht eine Expertenbefragung gewesen? Ich habe dazu nicht wirklich eine Antwort bekommen oder habe die nicht mitgenommen. Es wurde nur gesagt: Man muss das mit Experten abstimmen. Nun haben wir hier, denke ich, relativ viele Experten, die ein wenig zu unterschiedlichen Confoundern kommen. Es gibt eine weite Übereinstimmung, aber keine völlige. Ich würde dazu gerne noch etwas hören: Wie wurde bei der Bestimmung dieser Confounder oder der Festlegung vorgegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte? – Herr Professor Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Ich habe das vorhin gesagt. Ich denke, wir haben zum einen aufgrund einer Literaturrecherche im Prinzip in schon publizierten Daten

geschaut, welche Confounder dort identifiziert wurden. Ich habe schon gesagt, dass in den letzten drei Jahren die Literatur zunimmt und mehrere Fallserien aus Real World Data veröffentlicht werden, wo auch verschiedene Confounder analysiert wurden. Wir haben uns auf der einen Seite grundsätzlich über das Design der Datenbank viele Gedanken gemacht, welche Faktoren eventuell relevant sein können, auf der anderen Seite auch, um den Dokumentationsaufwand für die Zentren erträglich zu halten. Daraus haben sich im Prinzip die CRF-Formulare mit den Items, die wir erfassen, ergeben, die dann auch mit dem Steering Committee im Prinzip abgestimmt wurden. Mehrere Leute aus dem Steering Committee und ich selber auch sind in verschiedenen internationalen Gremien und auch in Abstimmung mit dem TREAT-NMD-Register, die quasi einen internationalen Konsensus entwickelt haben, welche Items man bei SMA erfassen sollte. Das war quasi parallel, aber damit sind im Prinzip unsere Erfassungen eigentlich kongruent, sodass da weitgehend ein internationaler Konsens besteht. Aber es ist ein wenig ein Moving Target, sodass es sein kann, dass noch neue Dinge, neue Erkenntnisse kommen, weil die medikamentöse Therapie für die SMA einfach so neu ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Ergänzungen dazu? – Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Herr Kirschner, eine kurze Nachfrage dazu. – Ich denke, das ist ein sehr sinnvolles Vorgehen, genau das auf Basis der Literatur zu machen. Ich bin nur an einer Stelle gestockt und deshalb hätte ich eine Nachfrage, ob Sie vielleicht einen internen Bericht dazu haben, also, idealerweise Identifikation der relevanten Confounder, und jetzt sage ich, wo ich gestockt bin: Ich kann verstehen, dass man aus Aufwandsgründen bestimmte wenig relevante Confounder – vielleicht auch, weil sie einen großen Aufwand nach sich ziehen – nicht berücksichtigt. Aber nicht akzeptabel wäre, wichtige Confounder aus Aufwandsgründen nicht zu berücksichtigen, weil das ein Problem für die Auswertung der Daten wäre. Deshalb ist meine konkrete Frage: Gibt es einen wie auch immer gearteten internen Bericht, der kurz beschreibt, wie das mit der Literaturrecherche war, was da herausgekommen ist und was dann aufgrund welcher Bedeutung der Confounder nicht erhoben wird? Gibt es so etwas?

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMartCARE Register): SMartCARE-spezifisch nicht, aber wie gesagt, im Rahmen von TREAT-NMD wurden parallel quasi diese Outcome-Measures diskutiert, und da gibt es ein Data-Dictionnary als Empfehlung von TREAT-NMD und das stimmt weitgehend. Wir haben auch Initiativen, wie RESTORE, Data-Dictionnary, Smartcare-Data-Dictionnary und TREAT-NMD-Dictionnary in Tabellen parallel nebeneinandergelegt, sodass wir da schon gut abgeglichen sind und haben uns dann bewusst gegen ganz wenige Items entschieden, die in anderen Registern enthalten waren, weil wir sie nicht für relevant gehalten haben. Ich denke, wir haben keinen formellen Bericht über unsere Literaturrecherche, aber wir haben diese vergleichenden Tabellen auch von Outcome-Measures, die wir wiederholt mit den anderen Registern im Vergleich durchgeführt haben.

Herr Dr. Kaiser: Okay. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Frau Teupen und dann Frau Göppel.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage konkret an Herrn Kaiser. Um welche Confounder geht es konkret? Was fehlt denn jetzt bewusst, was mit SMartCARE nicht erhoben worden ist? Wir

sollten die Patientenvertreter mitnehmen, das hört sich so ein bisschen kryptisch an. Gibt es da konkrete Confounder, die nicht erhoben werden, die Sie als dringend notwendig ansehen?

Noch eine andere Klarstellung, auch für die Patientenvertreter: Es ging vor einer halben Stunde um die Frage einer interventionellen Studie. Wir haben es so verstanden, dass es vor allem wegen der QoL-Daten darum geht. Wenn man QoL-Daten erheben würde, wären wir im Bereich der interventionellen Studie. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann kurz etwas zu den Confoundern sagen. Das ist genau das Problem, dass es unklar ist, ob es Confounder gibt, die potenziell noch in dem Datensatz enthalten sein sollten, weil es erst mal den Hinweis darauf gibt, dass zwischen den verschiedenen Registern unterschiedliche Datensätze von Confoundern bestehen. Es gibt weite Überlappungen, aber die sind teilweise unterschiedlich, weil es keinen – es ist offensichtlich durchgeführt worden – , verfügbaren Bericht darüber gibt, was aufgrund der systematischen Literaturrecherche an potenziellen Confoundern identifiziert wurde und ob die alle in den Datensatz übergegangen sind. Das ist der Punkt. Deshalb kann ich nicht – und dazu gehört auch eine Kenntnis des Krankheitsbildes etc. und der Literatur – sagen, da fehlt ein Confounder; das ist auch nicht Teil unseres Konzepts. Teil unseres Konzepts ist, diesen Schritt sicherzustellen, dass die die wichtigen – und darum geht es – Confounder im Datensatz enthalten sind, diesen transparent zu machen und durchzugehen. Das ist der Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Schwenke und Frau Wieseler. – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Novartis Gene Therapies): Frau Teupen, zu Ihrer zweiten Frage, zur Lebensqualität und ob die Instrumente zwangsläufig zu einer interventionellen Studie führen: Soviel ich weiß, ist das nicht so. Wenn es ein validierter Fragebogen ist, kann man ihn auch im Rahmen eines Registers verwenden. Wenn es ein neuer, noch nicht validierter, explorativer Fragebogen ist, besteht die Gefahr, dass es interventionell wird. Aber vielleicht kann Frau Schüßler-Lenz von PEI noch etwas dazu sagen. Ich weiß es nicht. Auf jeden Fall ist meine Erfahrung, dass man Fragebögen oder Instrumente, die validiert sind, in solchen Registern verwenden kann, ohne dass es ... (akustisch unverständlich).

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Schüßler-Lenz.

Frau Dr. Schüßler-Lenz (PEI): Danke für die Frage, Herr Schwenke. – Es ist tatsächlich in Europa so, dass wir in den unterschiedlichen Mitgliedstaaten unterschiedliche Ansichten zu dem Thema haben, wann eine nicht interventionelle Studie zu einer interventionellen Studie bzw. zu einer klinischen Prüfung wird. Um diese Frage für Deutschland zu beantworten, würde ich Sie bitten, sich an die Abteilung Pharmakovigilanz am Paul-Ehrlich-Institut zu wenden. Ich höre aus den meisten EU-Mitgliedstaaten, dass die Anwendung von – wie Sie eben gesagt haben – validierten Quality of Life Questionnaires nicht dazu führt, dass eine NIS zu einer klinischen Prüfung wird. Aber es ist tatsächlich eine der wichtigen Fragen, die wir im Rahmen der registerbasierten Studien immer wieder diskutieren, und für die Beantwortung ganz konkret für den deutschen Raum würde ich empfehlen, dass Sie sich an die entsprechenden Kollegen wenden. Sie können mir die E-Mail CC schicken, und dann versuche ich, da zu einer Antwort zu kommen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzend dazu Frau Wieseler, dann gehen wir zurück zu Frau Göppel, wenn Ihre Frage beantwortet ist, Frau Teupen, und dann kommt Herr Jantschak. – Frau Wieseler, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Wieseler: Ich kann eigentlich nur bestätigen, was die Vorredner gesagt haben. Das ist ein Graubereich, insbesondere weil im klinischen Alltag zunehmend Fragebögen eingesetzt werden. In der Kommunikation mit Patientinnen und Patienten ist es kein Automatismus mehr, dass durch so einen Fragebogen das Ganze zu einer interventionellen Studie wird. Darüber hinaus gibt es auch die Anwendung von Fragebögen im RESTORE-Register. Ich nehme nicht an, dass das RESTORE-Register deshalb als interventionelle Studie geführt wird, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): RESTORE? Nein. – Herr Bischoff, bitte.

Herr Dr. Bischoff (RESTORE Register): Das ist korrekt, wir haben den PedsQL und andere Fragebögen im Register und sehen das nicht als interventionelle Studie an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. Danke. – Frau Göppel und dann Herr Jantschak.

Frau Göppel: Meine Frage bezieht sich direkt darauf. – Wurde von der EMA beauftragt, die Lebensqualität im Rahmen der Registererhebungen zu erheben? Ist das eher eine EMA-Auflage?

Frau Dr. Schübler-Lenz (PEI): Ja, wir sehen gerne validierte Lebensqualitätsbögen im Register, bei registerbasierten Studien, und in dem Fall sind sie drin. Es muss aber, wie gesagt, jeweils mit dem entsprechenden Mitgliedstaat und der entsprechenden Behörde – oder das empfehlen wir zumindest – abgestimmt werden, weil, wie ich gesagt habe, das in den einzelnen Mitgliedstaaten etwas unterschiedlich gehandhabt wird. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Klar, Frau Göppel, beantwortet?

Frau Göppel: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Frage, Frau Göppel?

Frau Göppel: Ich hätte noch eine Frage dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, machen Sie.

Frau Göppel: Ich habe noch eine Frage zur Qualitätssicherung, die unter 136 a beschlossen wurde. Ist zu erwarten, dass sich in der Dokumentation eher ein Unterschied zwischen der Dokumentation für Zolgensma und für Nusinersen aufgrund dessen ergeben wird, dass unterschiedliche Zentren oder bestimmte Zentren für Zolgensma infrage kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Göppel, Sie stellen jetzt eine Frage zu einem noch nicht veröffentlichten Beschluss vom vergangenen Freitag. Wenn die Damen und Herren diese Frage beantworten könnten, wäre entweder die Vertraulichkeit verletzt worden oder sie könnten hellsehen. Beides wäre abenteuerlich. Also, ich sage mal, die Frage kann seriös im Moment niemand beantworten, weil keiner weiß, was wir am Ende beschlossen haben; es war eine streitige Abstimmung. Und weil es Streitig war, sind wir im Moment noch dabei, die

Brocken zu sortieren. Entschuldigung, jetzt mal an die Stellungnehmer. Wir haben hier manchmal auch streitige Prozesse, so fröhlich das im Allgemeinen abgeht. Aber ich glaube, die Frage kann im Moment nicht beantwortet werden, weil Sie den konkreten Vorgang nicht kennen. Okay. – Dann sind wir bei Herrn Jantschak und danach bei Herrn Kirschner.

Herr Dr. Jantschak: Ich wollte noch einmal zu der Frage mit den Confoundern zurückkehren und hätte um eine kurze Klarstellung gebeten, ob ich das richtig verstanden habe. Also, die Frage nach den Confoundern – das hat Herr Kaiser ganz klar dargestellt – ist eine sehr zentrale Frage. Er hat auch dargestellt, dass eine umfassende Literaturrecherche und eine Diskussion dazu notwendig sind. Das SMARtCARE bezieht sich auf ein Data Dictionary. Jetzt ist die Frage: Wer stellt sicher, dass die Diskussion um die Confounder sozusagen abschließend und sachgerecht geführt wird?

Ich habe mitgenommen, dass das IQWiG nur feststellt, ob diese Frage abschließend sachgerecht geklärt wurde oder nicht, aber wer klärt sozusagen die Frage auf Fachebene und implementiert letzten Endes auch die adäquate Auswahl der Confounder, die wir dann für die AbD brauchen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, das ist eine Frage, die nicht nur die Confounder, sondern den Prozess als solchen betrifft, die sicherlich noch Gegenstand der Diskussion im G-BA sein wird, wie man diesen Prozess weiter begleitet. Die Beschreibung, Darstellung der Confounder ist Teil des Studienprotokolls und dann wird durch die Beschreibung im Studienprotokoll sichergestellt sein müssen, dass das sinnvoll ist. Aber das ist eben, wie gesagt, einer von mehreren Teilen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung für das Studienprotokoll und für einen statistischen Analyseplan und das, glaube ich, ist noch Gegenstand, wie jetzt der Prozess weiter begleitet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist damit die Frage beantwortet, Herr Jantschak? Ja? Okay. – Jetzt Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE Register): Ich wollte noch kurz etwas zur Lebensqualität, der Frage der Abgrenzung nicht interventionell/interventionell sagen. Da haben auch wir schon versucht, uns kundig zu machen. Das ist nicht ganz einfach. Da sind auch noch die Landesoberbehörden involviert. Es gibt kein zentralisiertes Verfahren für eine nicht interventionelle Studie, das heißt, es sind verschiedene Landesoberbehörden und die Ethikkommission zuständig, ohne dass es eine Leitkommission gibt. Das ist relativ komplex, und man bekommt divergierende und abweichende Rückmeldungen von verschiedenen Behörden; das ist nicht so ganz einfach. Neben dem Formellen ist natürlich auch die Frage: Was ist ein validiertes Instrument – was ich anfangs gesagt habe –, um in dieser Population gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben? Wenn wir das haben und ein Konsens besteht, dass das validiert ist, dann, glaube ich, können wir uns im nächsten Schritt über die Umsetzung Gedanken machen. Aber ich glaube, allein die Tatsache, dass es regulatorisch möglich ist, heißt noch nicht, dass wir ein validiertes Instrument haben, das wir dann einsetzen können. Das wollte ich noch einmal inhaltlich betonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das haben Sie, glaube ich, ganz zu Beginn bei Ihrer ersten Einlassung schon gesagt. Sie hatten auf die Problematik hingewiesen,

hier Lebensqualität zu erfassen a) aufgrund der spezifischen Therapiesituation: kleine Kinder etc. pp, und b) aufgrund des Umstandes, dass wegen dieser speziellen Therapiesituation ein validiertes Instrument – jedenfalls aus Ihrer Sicht – nicht am Horizont irgendwo absehbar ist und es sicherlich noch weitgehender Entwicklungsarbeit bedürfte, um überhaupt darüber reden zu können. – Jetzt frage ich Herrn Kaiser: Sie haben gesagt, Sie haben noch eine ganze Reihe von Fragen, die sich auf die anderen Register beziehen. Die würden Sie jetzt bitte stellen können, wenn sich der Bedarf ergibt.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. – Ich würde das nach der Diskussion auf zwei Fragen beschränken. Beide Fragen beziehen sich auf das RESTORE-Register. Die erste Frage bezieht sich auf den derzeitigen Datenstand im RESTORE-Register. Inzwischen ist ungefähr die Hälfte der Registrierungszeit vorbei, die auf fünf Jahre angelegt ist. In Ihrer Stellungnahme wird deutlich, dass inzwischen die Beobachtungsjahre unter Nusinersen mit ungefähr 42 Patientenjahren höher ist als unter Onasemnogen mit 29. Was Sie nicht angegeben haben, ist, wie viele Patientinnen und Patienten konkret in dem Register sind. Vielleicht können Sie kurz einige Kennzahlen zu dem Register angeben.

Die zweite Frage, die sich aus der Diskussion heute ergeben hat und die ganz wesentlich für eine potenzielle Anschlussfähigkeit des RESTORE-Registers sein wird, nachdem man die anwendungsbegleitende Datenerhebung vermutlich im SMARtCARE-Register primär aufsetzt, ist die Frage: Sind Sie denn dazu bereit? Haben Sie schon darüber nachgedacht, entsprechende Vorgaben für Datenerhebungszeitpunkte und die Notwendigkeit der Vollständigkeit der Datenerhebung zu den entsprechenden relevanten Endpunkten zu machen? Das ist bislang auch bei den neuen Zentren, also diesen sogenannten De novo-Zentren, die Sie selber rekrutieren, so nicht vorgesehen. Die können das eingeben, aber Sie haben in Ihrer Stellungnahme beschrieben, dass gerade zu diesen Endpunkten einiges an fehlenden Werten zu konstatieren ist, eben auch keine Erhebungszeitpunkte vorgegeben werden. Deshalb die konkrete Frage: Können Sie sich da eine Änderung vorstellen, um das Register anschlussfähig zu machen? – Das sind die beiden Fragen, zum Stand der Dinge des Einschlusses und zu den Erhebungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Tauscher oder Herr Bischoff? – Herr Bischoff, bitte.

Herr Dr. Bischoff (RESTORE Register): Wir haben Daten mit Ihnen geteilt und das sind immer noch die aktuellen Daten. Die Daten sind vom 19. November dieses Jahres. Insgesamt haben wir 161 Patienten im Register. Der Großteil dieser Patienten ist dieses Jahr eingeschlossen worden. Das heißt – ich habe es vorhin angedeutet –, für einen Großteil der Patienten liegen noch nicht diese jahrelangen Nachverfolgungen vor. Wir befinden uns noch in der Rekrutierungsphase.

Können Sie bitte die Frage zu dem zweiten Punkt wiederholen? Ich habe gerade nach den Patientendaten geschaut, muss ich offen zugeben, und mich weniger auf Ihre Frage fokussiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser macht das.

Herr Dr. Kaiser: Das kann ich gerne machen. – Die zweite Frage ging darum, ob Sie in Ihrem Register bereits vorgesehen haben, unter anderem zum Beispiel aufgrund unseres Konzepts oder aber kürzlich aufgrund der Diskussion heute vorsehen werden, dass Sie doch Vorgaben für die De novo-Zentren machen, die dafür sorgen, dass Sie eine nur noch geringe Menge

fehlender Werte und dass Sie auch standardisierte Erhebungszeitpunkte haben. Bislang geben Sie ganz explizit an, dass Sie keine Vorgaben an die Zentren machen. Vielleicht noch ganz kurz: Was in Ihrer Patientinnen- und Patientenangabe noch fehlt, ist die konkrete Anzahl der Patienten und Patientinnen unter Nusinersen bzw. unter Onasemnogen, weil Sie nur die Patientenjahre angegeben haben. Also, wenn Sie das noch nachgeben könnten.

Herr Dr. Bischoff (RESTORE Register): Wir haben 65 Patienten im RESTORE, die mit Zolgensma oder Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden oder wurden. Als RESTORE-Betreiber sind wir generell sehr daran interessiert, dass diese Daten, die wertvoll sind, die schon erhoben werden, die Evidenz darstellen, dass Sie die für die Darstellung eines Zusatznutzens nicht a priori ausschließen wollen. Wir sind generell, glaube ich, flexibel für Diskussionen bezüglich technischer Änderungen, die eventuell möglich sein könnten. Das müsste man dann noch in anderen Meetings erörtern oder diskutieren. Generell würden wir das nicht von vornherein ausschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wobei technische Änderungen – – Der entscheidende Punkt, den Herr Kaiser adressiert hat, waren feste Erhebungszeitpunkte. Das kann man unter Technik fassen, das kann man auch unter Methodik oder Inhalt fassen. Es waren auch noch andere Vorgaben. Vor diesem Hintergrund ist die Frage, die sich eigentlich hinter der Frage von Herrn Kaiser verbirgt: Inwieweit wäre es für Sie vorstellbar, dass Sie in Ihrem Register, sowohl was die Erhebungszeitpunkte als auch das methodische Vorgaben angeht, die über technische Vorgaben hinausgehen, wie auch hinsichtlich Vorgaben, Endpunkte etc. pp. eine Harmonisierung, um das ganz vorsichtig auszudrücken, mit dem, was wir in SMARtCARE bereits als Status quo haben, inwieweit wäre das für Sie vorstellbar? Da nutzen keine 15 Meetings etwas. Die entscheidende Frage ist: Bislang ist das ohne Vorgabe relativ frei definiert. Wären Sie bereit, sich diesem Regime zu unterwerfen, mit der Frage des Pro futura, dass dann möglicherweise auch Evidenz aus Ihren Daten abgeleitet werden kann. Oder bleibt das ein mehr oder weniger selbstständiger Monolith mit ganz anderen Kriterien, der neben dem SMARtCARE läuft, was die Verwertbarkeit der Daten schwierig bis unmöglich macht? Das war die Frage. Dazu würde ich gern ein bisschen mehr erfahren. Wie gesagt, wir können noch zwei, drei Meetings machen, aber irgendwann müssen wir das mal auf die Reihe setzen und dann muss eine relative Klarheit sein, wer was für wen mit welcher Relevanz erhebt. – Dazu wird sich Frau Behring gleich noch äußern. Vielleicht noch mal Herr Bischoff. – Herr Harms.

Herr Dr. Harms (Novartis Gene Therapies): Ich habe technische Probleme. Ich würde gerne kurz zu dieser Prozessfrage einspringen. Wir haben schon von Herrn Kaiser gehört, dass da ein gewisser Abstimmungsbedarf ist. Im Prinzip ist es natürlich möglich, aufgrund eines Konzeptes entsprechende Anpassungen oder Planung für RESTORE vorzunehmen, die das aufgreifen, was an wichtiger Diskussion heute besprochen wird. Wir halten dafür nur einen Abstimmungsprozess für erforderlich. Bisher haben wir einen Vorschlag, ein Konzept des IQWiG, aber wir sind hier in der Diskussion noch in einem Schritt, in dem dieses Konzept finalisiert werden muss. Da würden wir gerne vom G-BA die Verfahrensschritte verstehen, wie dies in diesem neuen Prozess einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung abgestimmt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu wird Frau Behring gleich ausführen. Ich nehme also zur Kenntnis, dass Sie grundsätzlich bereit sind, je nachdem, wie es aussieht. – Herr Kaiser

dazu, dann Herr Eyding abschließend und dann Frau Behring hinsichtlich der weiteren Prozessschritte. – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich bin mit der Frage durch. Es fehlen nur noch die Patienten der Nusinersen-Behandlung. Herr Bischoff, Sie haben gesagt, wie viele mit Onasemnogen behandelt wurden, aber nicht mit Nusinersen.

Herr Dr. Bischoff (RESTORE Register): Ich schaue das gerade nach. Einen Moment.

Herr Dr. Kaiser: Alles klar, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich wollte noch auf einen anderen Punkt zu sprechen kommen. Vielleicht können wir das danach machen. Ist das sinnvoller?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, danach wird Frau Behring zusammenfassen und die weiteren Prozessschritte darstellen, und dann werden wir die Anhörung beenden.

Herr Eyding: Okay. Ich habe noch eine Frage an die AkdÄ. Die hatte in ihrer Stellungnahme relativ kritisch das Zusammenschmeißen von Registern gesehen. Vielleicht können Sie dazu noch mal ausführen. Es gab auch unterschiedliche Beurteilungen dazu, inwiefern es ethisch vertretbar wäre, noch eine randomisierte Studie durchzuführen. Ich habe das so mitgenommen, dass wir über die Effekte eigentlich gar nichts sagen können, insofern die theoretisch mögliche Frage: Gibt es irgendwelche Pläne, zum Beispiel im Rahmen des Neugeborenen-screenings, auch ein Head-to-Head-RCT zu machen, zum Beispiel im Rahmen des SMARtCARE-Registers zwischen Nusinersen und Onasemnogen? Dann wäre die Frage hier – solche Daten wären für uns prinzipiell eigentlich viel interessanter, da würde sich das vielleicht aus ganz anderer Richtung ergeben –, ob das eine Option darstellt. Ich glaube, die GNP hat sich auch eher positiv dazu geäußert, dass man eigentlich kontrollierte Studien durchführen sollte und nicht unbedingt auf die AbD, aber das ist offensichtlich noch in der Diskussion, noch gar keine Sache, die jetzt per se ausgeschlossen wäre. Vielleicht können sich die Registerbetreiber oder auch die Kliniker dazu noch mal äußern. – Aber erst die AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit der AkdÄ an, bitte. Zusammenschmeißen von Registern.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Es ist schon angekommen, dass wir nur Daten miteinander vergleichen können, die nach gleichen Kriterien erhoben worden sind. Man muss sagen: Was sehr gut ist, ist im SMARtCARE-Register, dass da Vorgaben gemacht werden, wann wie evaluiert wird. Die Untersucher werden geschult, und es wird sehr streng kontrolliert, dass diese Qualität erhalten bleibt durch die ganze Studie. Das sehen wir, das sieht die AkdÄ in der anderen Studie nicht. Eben ist schon darüber diskutiert worden, ob man das nachträglich jetzt bei den neu einzuschließenden Patienten machen kann. Ich glaube, es ist evident, dass man die Daten nur verwenden kann, wenn sie wirklich sehr plausibel und vergleichbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Das war, um das noch mal in Erinnerung zu rufen, der eigentliche Grund und die Ratio, weshalb sich das IQWiG in seiner Konzeptskizze für das SMARtCARE-Register entschieden hatte. Man hat neben der Frage der

Qualität der Daten zusätzlich das Problem, dass beim nicht-SMArtCARE-Register die Frage, wer wann wie wo Zugriff auf die Daten hat, völlig anders geregelt ist. Da haben wir im SMArtCARE-Register saubere Regelungen, die an anderen Stellen so nicht gegeben sind. Die qualitativen Rahmenbedingungen waren diejenigen, die letztendlich den Ausschlag für das SMArtCARE-Register gegeben haben. Das sind Dinge, die man nach meinem Eindruck jedenfalls – Sie haben das hier sehr lange gemeinschaftlich diskutiert –, nicht einfach so mit dem Fingerschnippen heilen und sagen kann: Jetzt ändern wir mal so ein bisschen die Kriterien und dann wird – zumindest aus den Daten, die in der Vergangenheit erhoben worden sind –, selbst wenn die Frage, ob man sie überhaupt dann brauchen kann, noch nicht beantwortet ist. Jetzt wird daraus etwas, was vergleichbar ist mit dem von Herrn Rascher, gerade in Übereinstimmung mit dem, was das IQWiG im Vorfeld geprüft hat, das die Qualität des SMArtCARE-Registers herstellt. Vor diesem Hintergrund haben wir wirklich eine grundsätzliche Frage. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Die Frage war – das ist genau die Antwort –, dass es keine richtigen prinzipiellen Argumente gibt, sondern dass es genau diese Argumente waren, die schon ausgetauscht worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben noch die hypothetische Frage: Ist mit Blick auf das Neugeborenencreening an eine vergleichende randomisierte Studie zu denken, weil in der Ausgangshypothese nicht gesagt werden kann, der eine Wirkstoff ist dem anderen so haushoch überlegen, dass hier eine Randomisierung ethisch nicht vertretbar wäre.

Herr Eyding: Danke für die Zusammenfassung der Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war die Frage an die pharmazeutischen Unternehmer; denn ob Herr Kirschner oder Frau Schara das in Betracht zöge, ist weniger interessant als die Frage, ob die pharmazeutischen Unternehmer das in Betracht zögen oder einer der beiden. – Vielleicht könnten wir formal diese Frage noch beantwortet bekommen. – Ich gehe davon aus, dass das nicht in Betracht gezogen wird, aber ich würde es gerne hören, weil die Frage gestellt wurde. – Keine Planung? Neugeborenencreening, RCT, Kinder ohne Symptome? Spinraza versus Zolgensma, Zolgensma versus Spinraza? Ist nichts in der Mache, nichts in der Planung? – Ich sehe die betretenen Gesichter. Wollen wir das als Antwort werten, Herr Eyding?

Herr Eyding: Das überrascht mich, dass das irgendwie jetzt nicht explizit gesagt wird. Warum kann keiner etwas dazu sagen? Das ist doch keine so aus der Welt liegende Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMArtCARE Register): Ich spreche jetzt nicht für das pharmazeutische Unternehmen, sondern für die Kliniker. – Ich denke, was wir erleben und was hier vorher schon gesagt wurde: Im Moment ist die Entscheidung zwischen einer Therapie zu Nusinersen und der Gentherapie eine individuelle Entscheidung, die man in der Regel in der Arzt-Eltern-Interaktion und Diskussion trifft, wo man verschiedene Aspekte berücksichtigt und dann zu einer Entscheidung kommt. Ich halte es für extrem schwierig, auch ethisch, diese Entscheidung quasi einer Randomisierung zu überlassen. Dazu kommt noch ethisch, dass wir es hier mit Minderjährigen, mit abhängigen Personen zu tun haben, die nicht selber entscheiden können, sondern die Sorgeberechtigten. Sie müssen über die Kinder

entscheiden, und deshalb halte ich das methodisch für sehr schwierig. Ich glaube, dass nur sehr wenige Eltern bereit sind. Viele Eltern haben auch ihre Meinung aufgrund der Vor- und Nachteile der beiden Therapien, was sie bevorzugen. Ich glaube, nur sehr wenige Eltern, wenn überhaupt, wären bereit, das quasi einer Randomisierung zu überlassen. Auch wenn es wissenschaftlich sehr interessant wäre und sicher zuverlässigere und validere Daten produzieren würde als eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, halte ich es in der Praxis nicht für durchführbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Jetzt habe ich Herrn Rascher und dann Frau Teupen. Danach würde Frau Behring gern das weitere Verfahren skizzieren.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Im Prinzip muss man dem zustimmen. Bei Patienten, die durch das Screening und präsymptomatisch entdeckt würden, wäre es sehr schön, wenn man eine RCT hätte. Aber das ist sicherlich sehr schwierig durchzuführen, wie Herr Kirschner ausgeführt hat. Aber: Bei 2 und 3 SMA fehlen komplett die Daten. Da wäre eine Studie vielleicht sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Wir nehmen das zur Kenntnis. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Frage. Sie haben es schon gesagt. Deshalb machen wir die AbD, weil wir die ... (akustisch unverständlich) nicht haben können. Herr Rascher hat gesagt, es wäre wirklich unethisch an der Stelle, und die Zeit drängt. Deshalb haben wir das Neugeborenencreening. Für eine schnelle Entscheidung, gilt es jetzt, zu sagen: Wir randomisieren jetzt. Ich glaube, die Literatur und die Presse in den letzten Monaten haben gezeigt, dass das, glaube ich, im Moment keine besonders gute Idee wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei sich die Presse im Laufe der Zeit etwas relativieren wird. Da ist es jetzt schon ruhiger geworden. Aber Faktum ist, was Herr Kirschner sagt, es gibt da ganz klare Präferenzen, wenn die Eltern sagen, sie sind nicht bereit, an so einer Studie teilzunehmen und randomisiert, wen ihr wollt. Aber wir haben eine klare Präferenz in Übereinstimmung mit dem, was der Arzt mit seinen Vor- und Nachteilen der Therapie geschildert hat. Dann haben wir möglicherweise ein Muster ohne Wert aufgesetzt und ein totes Pferd, wo wir in 30 Jahren noch auf die eingeschlossenen Patientenzahlen warten. – Frau Schara-Schmidt abschließend dazu, dann Frau Behring.

Frau Schara-Schmidt (GNP): Ich wollte das nur aus der Sicht der Studienethik sehen. Es ist schwierig, das so zu machen. Was man aber überlegen kann, ist, ob man nach der Entscheidung im Neugeborenencreening für das eine oder andere Medikation das kontrolliert, auch prospektiv in einem Teil vergleichend untersucht. Das kann man überlegen; das haben wir bei vielen anderen operativen Maßnahmen auch, die man nicht gut vorher vergleichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau; das sehe ich auch so. – Danke schön, Frau Schara. – Frau Dr. Behring, jetzt zu der eingangs gestellten Frage: Wie geht es weiter? – Bitte schön.

Frau Dr. Behring: Es gab verschiedene Fragestellungen gleich am Anfang, wie der G-BA plant, weiter im Austausch zu bleiben. Eine Sache ist, dass wir auf Basis des Gehörten und des von Ihnen Geschriebenen noch einmal neu in die Diskussion gehen müssen, und zwar insbesondere hinsichtlich Patientenpopulationen, hinsichtlich der Endpunkte – ich denke, das war heute eine sehr wertvolle Diskussion, insbesondere zur Lebensqualität –; und ist Mortalität tatsächlich der Endpunkt, den man später erheben muss? Das ist etwas, was, glaube ich, herauskam, dass man Morbiditätsdaten im Hinblick auf motorische Meilensteine sicherlich sehr relevant sehen muss. All das wird jetzt, glaube ich, in die weiteren Diskussionen für dieses Konzept einfließen.

Die Sache ist trotzdem: Auch der pharmazeutische Unternehmer war dabei und ich glaube, was wir als G-BA erwarten würden, ist, dass der Unternehmer jetzt in die Erstellung von Studienprotokollen geht, mit diesen Studienprotokollen zum G-BA zukommt und sich noch einmal dazu beraten lässt. Wie man das tatsächlich in das umsetzt, was wir heute auch schon gehört haben, muss in dem Studienprotokoll wiedergegeben werden. Sie haben es gehört, insbesondere: Wie kommen Sie auf Confounder? Was muss da noch mit reingezogen werden? Wie soll die Auswertung erfolgen? Das würde in diesem Rahmen weiter im Austausch bleiben.

Eine weitere Frage, die Sie gestellt hatten, war: Wie ist der Datenfluss? Wir würden das erwarten. Von wem erwarten wir die Auswertungen? Im Grunde ist es dem G-BA – – Der hat keine bestimmte Vorstellung, ob die Auswertung vom pharmazeutischen Unternehmer oder vom Register selbst vorgenommen wurde. Nichtsdestotrotz haben wir natürlich eine Präferenz, dass diese Auswertungen und diese Daten so wenig Einfluss wie möglich hatten, auch durch die pharmazeutische Industrie, sodass wir hier keine Vorgaben machen würden – wenn ich das jetzt so frei sagen kann –, von wem wir welchen Datenfluss erwarten würden, sondern wir machen Vorgaben für die Daten, die wir beantwortet haben wollen, und dann würde das tatsächlich der Austausch zwischen den Registerbetreibern und den pharmazeutischen Unternehmen bleiben. Die Präferenz haben Sie gerade gehört, dass wir da so wenig Einfluss wie möglich haben wollen, aber natürlich muss die Auswertung so transparent sein, dass man im Rahmen der Nutzenbewertung etwas damit anfangen und diese Nachfragen auch stellen kann.

Ich hoffe, ich habe das ungefähr auch im Sinne der Bänke gesagt. Wenn es noch Ergänzungen geben sollte, bitte ich um Ergänzungen. Das ist das weitere Vorgehen. Der Austausch bleibt erst einmal bilateral mit dem pharmazeutischen Unternehmer in weiteren Beratungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will das noch mal verstärken. Ich habe das eben schon mal gesagt: Eines der wesentlichen Kriterien für die Auswahl des SMARtCARE-Registers war, dass Herr Kirschner – Entschuldigung, wenn ich Herr Kirschner sage, meine ich natürlich SMARtCARE –, dass die mit dem pharmazeutischen Unternehmer, der Spinraza in Verkehr gebracht hat, eine vertragliche Regelung dergestalt getroffen haben, dass das SMARtCARE-Register die volle Daten-Autonomie hat und der pharmazeutische Unternehmer in keiner Weise Einfluss nehmen kann. Das war ein entscheidendes Kriterium, dass dieses SMARtCARE-Register gegenüber anderen, insbesondere einem anderen, über das wir jetzt mehrfach gesprochen haben, als geeignet hat erscheinen lassen. Dieses Kriterium würde für mich ein wichtiges Kriterium dafür sein, ob wir weitere vertragliche Vereinbarungen zwischen dem jetzt in Rede stehenden pharmazeutischen Unternehmer und dem SMARtCARE-Register

am Ende des Tages für zielführend halten könnten oder nicht, um das noch mal etwas pointierter zu äußern.

Wenn jetzt jemand käme und sagen würde, Kirschner und Konsorten dürfen die Daten sammeln, die werden dann im verschlossenen Umschlag zum pharmazeutischen Unternehmer gefahren und da dann 24-mal durch die Knochenmühle gedreht, bis sie am Ende passend sind, dann hätten wir ein kleineres Problem damit; ohne Ihre Vertragsfreiheit in irgendeiner Form beeinflussen zu wollen. Leider sind wir noch nicht in der Situation – ich habe es mehrfach gesagt –, dass wir die anwendungsbegleitende Datenerhebung bezahlen dürfen. Wir müssen jeden anderen Mist im Bereich der Methodenbewertung bezahlen. Hier, wo es sinnvoll wäre, wo es vielleicht auch vergleichsweise billig wäre, hat uns der Gesetzgeber die Option nicht gegeben. Uns wäre sehr daran gelegen, wenn maximale Freiheit, Auswertungskompetenz bei dem Register läge. – Entschuldigung, Frau Behring, ich glaube, das wollten Sie sagen. Ich habe es nur noch mal etwas schärfer gesagt, damit jeder weiß, wo der Hammer hängt – wobei: Wir arbeiten nicht mit Hämmern, sondern wir versuchen, Sie in einem demokratischen Prozess mitzunehmen. Wenn Sie nicht mitgehen, kommt am Ende eine entsprechende Nutzenbewertung und das ist dann vielleicht doch der Hammer.

Jetzt Bänke, Präzisierungen, Ergänzungen dazu, oder ist jetzt die Kernbotschaft so zielführend über die Rampe gebracht worden? Möchte eine Bank noch etwas ergänzen? – Ich sehe keinen. Nein. Ich sehe nur Kopfschütteln. Ich weiß nicht, ob das Ratlosigkeit, Entsetzen oder Empörung ist, aber ist egal. Meldet sich keiner mehr? – Dann ist Schluss für heute.

Herr Dr. Harms (Novartis Gene Therapies): Herr Professor Hecken, darf ich noch eine kurze Anmerkung machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie dürfen alles.

Herr Dr. Harms (Novartis Gene Therapies): Okay. – Ich möchte noch kurz ergänzen, was Frau Behring gesagt hat. Ich denke, dass wir heute eine Reihe von wichtigen Punkten besprochen haben, möchte mich auch im Namen von Novartis Gene Therapie bei allen Anwesenden für die gute Diskussion bedanken. Ich denke schon, für das Studienkonzept ist ein Austausch sehr wichtig, um die Machbarkeit und die Anforderungen zu gewährleisten und die Umsetzung auf Basis dieses neuen Verfahrens abzustimmen. Insofern würden wir dort einen mehrstufigen Austausch vorschlagen, bevor wir in einem Studienprotokoll die Details der Umsetzung beim G-BA vorlegen und mit dem G-BA abstimmen können. Was wichtig ist, ist dieser geregelte Zugang zu den Registerdaten. Das ist eine Grundvoraussetzung, da wir als pharmazeutischer Unternehmer in der Pflicht sind und die Leitungsverantwortung für die Analyse und die Einreichung dieser Daten haben. Wir würden gerne abschließend und weiter eine Klärung der methodischen Fragen im Verfahren sicherstellen, um eine Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens zu gewährleisten. Für diese Punkte sehen wir weiteren Abstimmungsbedarf und würden uns freuen, den Dialog entsprechend fortsetzen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat Frau Behring, glaube ich, adressiert. Heute ist eine Reihe wichtiger Fragen adressiert worden, die uns noch mal bestimmte Denksportaufgaben aufgeben. Dessen ungeachtet sollten wir nicht versuchen, hier Ping-Pong zu spielen und den Faktor Zeit auszureizen, bis man aufgrund eines seit vier Jahren etablierten Neugeborenen Screenings nun wirklich überhaupt keine symptomatischen Patienten mehr

haben. – Ja, das ist so. Ich meine, ich merke auch, wie so gespielt wird. – Das war jetzt eine Bemerkung an Frau Behring, mit der ich nonverbale Konversation betrieben hatte.

Faktum ist: Die grundsätzliche Machbarkeit ist in keiner Stellungnahme infrage gestellt worden. Insofern brauchen wir uns auch in Richtung pharmazeutischer Unternehmer jetzt nicht mehr über die Machbarkeit zu unterhalten, sondern die Frage ist: Was sind vernünftige Endpunkte, die man definieren könnte, an denen man abgeleitet sagen kann: Die eine Substanz ist der anderen überlegen oder sie ist es nicht. Da ist sicherlich wichtig – genauso wie wir hier eine Willensbildung betreiben müssen –, ob bestimmte Endpunkte geeignet sind oder nicht, auch die Aufgabe bei Ihnen, zu sagen: Ab einem Faktor X bei dem Endpunkt sehen wir eine Überlegenheit/sehen wir keine, und das dann miteinander auszutauschen, ist ganz selbstverständlich. So sollten wir vorgehen, und so hat es Frau Behring adressiert. Also, es wird noch Gespräche geben über die einzelnen Endpunkte, über die Frage: Was kann ich mit der Lebensqualität machen? Da sehe ich relativ wenig. Das ist ganz klar, aber Sie müssen zunächst im Rahmen eines solchen Protokolls prädefinieren, was Sie für relevant halten, wie Sie es in einer normalen Studie auch machen. Also, normale Studie: Wir sind hier in einem Register, wo Sie sagen: Wir treffen bestimmte Annahmen und sagen, ob da zeigt sich ein Nutzen, oder es zeigt sich kein Nutzen. Um das zu zeigen, brauche ich soundso viele Patienten.

Wir machen uns selbstverständlich auch Gedanken, und dann wird am Ende des Tages gesagt: Ja, das, was Sie prädefiniert haben, um möglicherweise einen Nutzen beweisen zu können oder nicht beweisen zu können, wird von uns akzeptiert oder nicht. Insofern müssten jetzt im Prinzip die gleichen Denkprozesse hier im Haus, im G-BA, im Unterausschuss Arzneimittel und bei Ihnen stattfinden, und irgendwann werden diese Denkprozesse aufeinanderprallen, möglichst bald, und dann werden wir entscheiden, ob wir das für zielgerichtet halten, ob wir dieses Studienprotokoll – in Anführungszeichen –, dieses „Registerprotokoll“ akzeptieren und die von Ihnen gesetzten Endpunkte mit den unterlegten Fallzahlen für geeignet halten oder nicht. Nur damit klar ist, wer was zu tun hat und wir nicht auseinandergehen und sagen: War hübsch, dass wir den Nachmittag wieder verbracht haben, aber niemand weiß, wie es weitergeht. – Das war es, glaube ich. Okay.

Dann bedanke ich mich, es war eine spannende Diskussion. Für uns sind auch einige sehr interessante Fragestellungen aufgeworfen worden. Ich bedanke mich, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, dass Sie auch schriftlich Stellung genommen haben. Wir werden uns sicher über diese Fragestellung noch mehrfach unterhalten. Herzlichen Dank. Damit beenden wir diese Anhörung. Die Sitzung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 16:03 Uhr

2.4 Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft)

Die Datenerhebung und Auswertung von Registerdaten sollten keinesfalls vom pharmazeutischen Unternehmer beeinflusst und damit mit Interessenkonflikten belastet sein.

GNP(Gesellschaft für Neuropädiatrie)

Für die Sicherstellung der notwendigen Unabhängigkeit der Registerbetreiber von der Arzneimittelindustrie sollte Transparenz über aktuelle und zukünftige Finanzierungsstrukturen geschaffen und eine Refinanzierung über zentral verwaltete „Registerbudgets“ sichergestellt werden. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie weist erneut darauf hin, dass für die anwendungsbegleitende Datenerhebung von Orphan Arzneimitteln mit sehr geringer vorliegender Evidenz von Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate bei Zulassung in Zukunft neben dem bevorzugten Aufsetzen einer kontrollierten klinischen Studie die Entwicklung eines industrieunabhängigen, indikations- bzw. produktübergreifenden und die europäischen Registernormen und -vorgaben erfüllendes Register angestrebt werden sollte. Damit kann in Zukunft gewährleistet werden, dass bereits zum Markteintritt der neuen Arzneimittel eine unabhängige, zentral finanzierte Erfassung, Dokumentation und spätere Auswertung des Therapieerfolges und möglicher Nebenwirkungen gewährleistet ist. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie würde es sehr begrüßen, wenn ein entsprechender Passus mit der Betonung dieser zukünftigen Notwendigkeit in die abschließende Beurteilung des gemeinsamen Bundesausschusses einfließen könnte.

Roche Pharma AG

Die Teilnahme aller qualifizierten Ärzte/Zentren an der Datenerhebung ist zu fördern. Es sollte sichergestellt werden, dass der pU die im Zuge der AbD geforderten Daten vom Registerbetreiber erhält (hier sollte der G-BA unterstützend tätig werden).

Bewertung

Für die anwendungsbeleitende Datenerhebung wird eine Nutzung von Indikationsregistern als Datenquelle gefordert, in der eine Behandlung der spinalen Muskelatrophie der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist und in denen die Mindestanforderungen an nationale und internationale Qualitätskriterien für Register erfüllen sind, das beinhaltet auch die wissenschaftliche Unabhängigkeit und Transparenz des Registers. Für die vorliegende anwendungsbeleitende Datenerhebung können Daten von entsprechend qualifizierten Registern genutzt werden.

Bezüglich des Zugangs zu und der Auswertung der im Register erhobenen Daten, ist dem G-BA im Sinne einer uneingeschränkten Nutzung im Rahmen der Nutzenbewertung eine unabhängige, transparente Vorgehensweise wichtig. Die Vorgaben des G-BA beschränken sich jedoch auf konkrete Vorgaben an die Qualität der Daten, bezüglich des Datenflusses ist ein Austausch zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem jeweiligen Register notwendig.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

AkdÄ und DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin)

Die laufenden und geplanten interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec können nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population abdecken. Daten zur SMA Typ II oder Typ III fehlen vollständig. Es ist daher kaum zu erwarten, dass sich aus anwendungsbegleitenden Beobachtungsstudien wissenschaftlich valide Daten zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich mit der ZVT ergeben werden. Für diese Anwendungsgebiete müssten idealerweise vom pU randomisierte, kontrollierte Studien vorgelegt werden.

PEI (Paul-Ehrlich-Institut)

Die Behandlung älterer Kinder mit spät einsetzender SMA oder Erwachsener mit mildem Verlauf ist nicht zu erwarten. Der geplante Einschluss von Patienten mit Typ-3-SMA (Patientengruppe b) in die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird als nicht sinnvoll erachtet.

Register SMArtCARE

Wir halten die klassischen SMA Typen für eine Einteilung in Kohorten als wenig geeignet. Stattdessen wären eventuell das Alter und die maximale motorische Funktion zum Zeitpunkt des Therapiestarts sinnvoller. Aufgrund der deutlich besseren Prognose im Vergleich zu symptomatischen Patienten halten wir es auch für sinnvoll, die präsymptomatisch diagnostizierten Patienten in einer unabhängigen Kohorte zu analysieren.

Die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec wird insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern eingesetzt - in diesem Alter ist auch die SMA Typ III (auch als Typ IIIa bezeichnet) eine relativ rasch progrediente Erkrankung, daher sollte Nusinersen als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Die Tatsache, dass SMArtCARE bisher keine gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst, liegt vor allem darin begründet, dass bisher keine entsprechend geeigneten Instrumente für diese Altersgruppe zur Verfügung stehen, die in der klinischen Routine eingesetzt werden.

Novartis Gene Therapies

Nusinersen wurde vom G -BA als zVT für eine Subpopulation festgelegt. Da für diesen Wirkstoff Evidenzlücken bestehen und keine Langzeitdaten vorliegen, ist die Eignung von Nusinersen als Komparator einer Langzeitstudie fraglich, da es nach heutigem Wissensstand nicht abschließend geklärt ist, dass Nusinersen als Langzeittherapie noch eingesetzt werden wird. Wenn neue Therapiekonzepte ohne Dauerapplikation zur Verfügung stehen, könnten jetzige Nusinersen -Patienten also aufgrund wirksamerer und bequemerer Medikamentenoptionen therapeutisch umgestellt werden.

Nach Vorstellungen des IQWiG soll der zu erhebende Datensatz im SMArtCARE-Register um zusätzliche Instrumente zur Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erweitert werden. Bei dem SMArtCARE-Register handelt es um eine nicht-interventionelle Datenerhebung. Novartis Gene Therapies weist darauf hin, zu berücksichtigen, dass eine Erweiterung der Datenerhebung bei nicht-interventionellen Studien nur eingeschränkt möglich ist. Nach § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG erfolgt die Datenerhebung einer nicht-interventionellen Studie nicht anhand eines vorab festgelegten Prüfplanes, sondern unterliegt ausschließlich der ärztlichen Praxis. Die zwingende Einführung zusätzlicher Instrumente, die in der ärztlichen Routinetherapie keine Anwendung finden, stellt hingegen eine Intervention dar, die den Rechtscharakter der geplanten Datenerhebung in eine klinische Prüfung im Sinne des § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG ändern kann.

Bewertung

Die Phänotypeneinteilung wird in der Fachliteratur und auch im Studienprogramm zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen vorgenommen, immer unter der Berücksichtigung, dass die Subtypen ein phänotypisches Kontinuum repräsentieren, das sich von einem sehr schweren Krankheitsbild (mit Beginn in utero) zu einem sehr milden Krankheitsbild (mit Beginn im Erwachsenenalter) erstreckt. Bestandteil der Forderung des Beschlusses sind sowohl präsymptomatische Patienten, als auch symptomatische SMA-Patienten, inwieweit eine gemeinsame Auswertung sachgerecht ist, sollte hierbei überprüft werden. Symptomatische Patienten vom SMA Typ 3 sind aufgrund der unwahrscheinlichen Gewinnung hinreichend aussagekräftiger Daten nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec. Für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und bis 3 Kopien des SMN2-Gens, sowie für symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA und symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens sieht der G-BA auf Basis der vorhandenen aktuellen Evidenz aus einem Beschluss des G-BA zu Nusinersen und einer systematischen Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien Nusinersen als Vergleichstherapie an.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund fehlender für die geforderte Patientenpopulation hinreichend geeigneter und valider Messinstrumente ebenfalls nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec.

Der G-BA geht jedoch nicht davon aus, dass für die Umsetzung einer Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nur nicht-interventionelle Studien infrage kommen. Das Ziel der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist es, die aus der identifizierten Evidenzlücke resultierende Fragestellung der Forderung zu beantworten und die Daten zum Zweck der Nutzenbewertung verwenden zu können, dies kann ggf. auch eine interventionelle Studie erforderlich machen.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

AkdÄ

Bei der Recherche zu laufenden und geplanten Datenerhebungen hätten ggfs. zusätzlich die pU für Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec kontaktiert werden können. Bei der Recherche nach Indikationsregistern hätten ggfs. bekannte Experten und/oder Therapiezentren zu Rate gezogen werden können.

Die Einbeziehung von Registern anderer Länder ist inakzeptabel und würde zu einer enormen Verzerrung führen: Die Indikationsstellung von Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen ist in hohem Maße geprägt von u. a. den jeweils anfallenden Therapiekosten, den nationalen Regulierungen der Verordnungsfähigkeit, der gesellschaftlichen Bereitschaft, das hochpreisige Mittel einzusetzen. Es erscheint schwierig bis unmöglich, diese Variablen adäquat zu berücksichtigen, um dann den Zusatznutzen unter deutschen Versorgungsbedingungen valide darzustellen.

Es sollten nur Daten des Registers verwendet werden, die prospektiv erhoben werden.

Biogen GmbH

Daten des italienischen Registers International SMA Consortium Registry (ISMAR) und des spanischen Registers CuidAME können ebenfalls als valide Basis einer anwendungsbezogenen Datenerhebung dienen

Novartis Gene Therapies

Bei der ausschließlichen Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im SMARtCARE-Register ist die Anzahl der zu rekrutierenden Patienten eingeschränkt. Aus diesem Grund schlägt Novartis Gene Therapies vor, die bereits bestehenden Daten des SMARtCARE -Registers und zusätzlich auch Daten des indikationsspezifischen RESTORE-Registers zu berücksichtigen. Dies ist sachgerecht, da eine Registerstudie im RESTORE -Register (RG - 001) von der EMA als Voraussetzung für die Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec beauftragt wurde. Nach § 35a Abs. 3b Satz 5 SGB V sollen die durch die Zulassungsbehörden beauftragten Datenerhebungen „insbesondere“ berücksichtigt werden. Dies ist in dem Konzept des IQWiG bisher nicht berücksichtigt, sollte im Studiendesign aber enthalten sein.

Für die Behandlung mit Nusinersen ist im Gegensatz zu Onasemnogen-Abeparvovec eine Qualifikation der Physiotherapeuten nicht vorgeschrieben. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Erhebung der motorischen Meilensteine je nach Behandlung durch unterschiedlich qualifizierte Physiotherapeuten erfolgt. Dies kann zu Verzerrungen durch Zentrumseffekte führen und sollte daher in den abschließenden Analysen berücksichtigt und im Rahmen der geplanten Termine für den Fachaustausch zwischen den Beteiligten diskutiert werden.

Roche Pharma AG

Daten aus einem existierenden, geeigneten Register, das eine genügende Zahl an Patienten rekrutieren kann, sollte als ausreichend angesehen werden

Bewertung

Um weitere verzerrenden Faktoren bei einem bereits potenziell hoch verzerrten nicht randomisierten Vergleich zweier Arzneimittel zu vermeiden, wird für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec vorrangig ein nicht randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen mittels paralleler Kontrolle innerhalb einer Datenquelle gefordert.

Unter Berücksichtigung einer unsicheren zukünftigen Verteilung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in Deutschland, die mit der Interventionstherapie Onasemnogen-Abeparvovec bzw. mit der Vergleichstherapie Nusinersen behandelt werden, sieht der G-BA es als erforderlich an, zusätzlich einen Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität im Beschluss entsprechen, durchzuführen.

Grundsätzlich können zur Beantwortung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch Daten weiterer (internationaler) Register genutzt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Darüber hinaus wird eine hinreichende Vergleichbarkeit zum deutschen Versorgungsstandard gefordert. Dies soll die Einbindung weiterer, auch nicht nationaler Register ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Bei der Prüfung der Eignung des Registers hinsichtlich der Übertragbarkeit

auf den deutschen Versorgungskontext, sollen entsprechend insbesondere die in den Tragenden Gründen genannten Aspekte berücksichtigt werden. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Für die anwendungsbeleitende Datenerhebung wird eine Nutzung von Indikationsregistern als Datenquelle gefordert, die Mindestanforderungen an nationale und internationale Qualitätskriterien für Register erfüllen, inklusive Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

AkdÄ

Bezüglich der Fallzahlschätzung von 500 Patienten auf Basis des Endpunktes Tod/dauerhafte Beatmung für eine Vergleich von Onasemnogen-Abeparovec und Nusinersen bleibt es fraglich, ob zukünftig tatsächlich in der deutschen Versorgung eine ausreichende Anzahl Patienten mit Nusinersen behandelt werden wird, wenn diese auch für Onasemnogen-Abeparovec infrage kämen (vorausgesetzt, dass der Zugang zu beiden Mitteln in gleicher Weise gewährleistet und nur von der ärztlichen Indikationsstellung abhängig ist). Die realistische Erreichbarkeit der Gruppengrößen für eine statistische Auswertung sollte besser begründet werden.

SMARtCARE

Die Mortalität ist bei früh behandelter SMA Typ I gering und die Anzahl der Events ist für einen Therapievergleich vermutlich nicht ausreichend. Deshalb sollten statt der Mortalität die funktionellen Scores oder die motorischen Meilensteine nach WHO für eine Fallzahlkalkulation verwendet werden. Eine genaue Fallzahlkalkulation erfordert eine exakte Fragestellung und kann dann evtl. unter Zuhilfenahme der bereits vorliegenden SMARtCARE Daten erfolgen.

Novartis Gene Therapies

Bei der Fallzahlberechnung für das Konzept der Datenerhebung kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass eine Anzahl von 500 Patienten notwendig ist, um den Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparovec zu quantifizieren. Das IQWiG skizziert die Berechnung nur zusammengefasst. Novartis Gene Therapies bittet darum, dass das IQWiG die Fallzahlberechnung ausführlich darlegt.

Bewertung

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Alternativ, sofern der pharmazeutische Unternehmer keine Überlegenheit bzgl. Nutzenendpunkten (wie z.B. dem genannten Erreichen von motorischen Meilensteinen) anstrebt, kann eine Fallzahlschätzung auf Basis eines anderen Endpunktes vorgenommen werden. Der G-BA weist darauf hin, dass bei einer Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von Schadensendpunkten in der erneuten Nutzenbewertung auch die Nichtunterlegenheit auf der Nutzenseite betrachtet wird.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

AkdÄ (und DGKJ)

Als Patientencharakteristika müssten alle potenziellen Confounder miterfasst werden (u. a. Alter, Alter bei Diagnose (später ggfs. durch ein eingeführtes Neugeborenen-Screening diagnostiziert), Alter bei Therapiebeginn, Zahl der SMN2-Kopien, Symptomatik, Begleiterkrankungen, Impfstatus. Eine Source Data Verification anhand von Stichproben von 5 % oder 10 % erscheint viel zu gering. Es sollte eine komplette Source Data Verification angestrebt werden. Um Verzerrungen durch unzureichende „klinische Abbildungstreue“ insbesondere bei Expositionsangaben, potenziellen Confoundern (hier v. a. Co-Morbiditäten) und im Follow-up erhobenen Verlaufsdiaagnose-Codes eingrenzen zu können, sollten entsprechende Maßnahmen im Zuge von Plausibilitätskontrollen regelhaft, d. h. Fall für Fall geprüft werden.

Die vergleichende Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparovec und Nusinersen erfordert gleichalte und gleichschwer erkrankte Patientenpopulationen. Dies sollte bei der Erstellung des statistischen Auswertungsplanes berücksichtigt werden.

Roche Pharma AG

Die vom pU erstellte SAP sollte vor Start der AbD sollte gemeinsam mit IQWiG und G-BA abgestimmt werden, um eine gemeinsame Akzeptanz der zu verwendenden Methodik zu erhalten.

Bewertung

Für die anwendungsbeleitende Datenerhebung wird eine Nutzung von Indikationsregistern als Datenquelle gefordert, die Mindestanforderungen an nationale und internationale Qualitätskriterien für Register erfüllen, unter anderem eine exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern, eine Source data verification, sowie Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan werden entsprechend der Vorgaben im Beschluss an den G-BA übermittelt. Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor.

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) hat am 18.05.2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Juli 2020.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu 4. Februar 2021 hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec für die zugelassene Patientenpopulation;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation;
- Daten von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, die zum Zeitpunkt der Genterapie mit Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind.

Derzeit liegen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec nur Daten ohne Vergleich gegenüber bestehenden Therapiealternativen für einen Zeitraum bis etwa 2 Jahre nach Behandlung bei Patienten vor, bei denen das Arzneimittel in einem Alter von unter 6 Wochen oder unter 6 Monaten angewendet wurde. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen und die Beurteilung der Nachhaltigkeit eines Therapieerfolges für Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, für die eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec angezeigt ist.

Mit Beschluss vom 16. Juli 2020 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 und 3 der VerfO durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das IQWiG beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec, hat ergeben, dass diese Studien nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population abdecken und die Zahl der eingeschlossenen Patienten gering ist. Darüber hinaus wird in keiner der beauftragten interventionellen Studien ein Vergleich durchgeführt. Die zugehörigen Extensionsstudien haben primär das Ziel, Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu untersuchen und schließen keine über für die Zulassung berücksichtigten hinausgehende und für die vorliegende Fragestellung relevanten Patienten ein.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren bewerten auch die AkdÄ und die Fachgesellschaften die beauftragten Interventionsstudien für Onasemnogen-Abeparvovec aufgrund der identifizierten Limitationen als ungeeignet für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung. Der betroffene pharmazeutische Unternehmer spricht sich hingegen für die Berücksichtigung der geplanten und laufenden interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec im Sinne der Nutzung von Langzeit-Evidenz aus.

Aufgrund der genannten Limitationen stuft der G-BA die von der Zulassungsbehörde beauftragten Studien als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec umfasst laut Zulassung Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler 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. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für folgende Patientenpopulation im Anwendungsgebiet erheben und auswerten: 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 und 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 SMN 2 Gens. In die Erhebung sollen auch Patienten der genannten Patientenpopulation mit einbezogen werden, die zum Zeitpunkt der Genterapie mit Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind.

Symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA Typ 3 mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens sind ebenfalls vom zugelassenen Anwendungsgebiet für Onasemnogen-Abeparvovec umfasst. Der Anteil an Patienten mit SMA Typ 3 an der Gesamtheit der Patienten mit SMA ist laut Literaturangaben jedoch gering (ca. 12 %) ¹, eine überwiegende Mehrheit der Patienten weist eine SMA vom Typ 1 und Typ 2 auf (ca. 60 % und 27 %). Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass Patienten mit SMA vom Typ 3 zu ungefähr 95% 3 oder 4 Kopien des SMN 2 Gens aufweisen. Da der Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec jedoch für Patienten mit Typ 3 SMA und 4 Kopien des SMN 2 Gens nicht zugelassen ist, ist die für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung infrage kommende Anzahl an Patienten mit symptomatischer Typ 3 SMA weiter reduziert.

Da auf Grundlage der genannten Punkte nicht davon auszugehen ist, dass hinreichend aussagekräftige Daten für symptomatische Typ 3 SMA Patienten für eine vergleichende Nutzenbewertung gewonnen werden können, betrachtet der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für symptomatische Typ 3 SMA Patienten als unverhältnismäßig.

Symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA Typ 3 mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens sind entsprechend nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec.

¹ Z.B. Chen, 2020: New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? Int J Mol Sci. 2020 May 7;21(9):3297

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

zu 1. Für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie ist der Wirkstoff Nusinersen zugelassen.

zu 2. Unterstützende Maßnahmen und Symptombehandlung umfassen z.B. Physio-, Ergo- sowie Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie gemäß Heilmittelkatalog, operative Maßnahmen (z.B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement, Hilfsmittel.

zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Nusinersen nach § 35a SGB V vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Insgesamt ist die Evidenz in dem Anwendungsgebiet der SMA limitiert.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 für den Wirkstoff Nusinersen für Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1 einen erheblichen Zusatznutzen, für Patienten mit 5q-SMA Typ 2 einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und Typ 4 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Darüber hinaus konnten Cochrane Reviews zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 und für Typ 2 und 3 und ein systematisches Review zur Behandlung der SMA mit Nusinersen in die Evidenzsynopse eingeschlossen werden. Demnach wird die Behandlung mit Nusinersen zur Verbesserung der motorischen Funktion für Patienten bei früher und später einsetzender SMA auf Basis eines hohen Evidenzgrades empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, dass derzeit keine ausreichenden Nachweise für die Wirksamkeit bei den SMA-Typen 3 und 4 oder für einen Beginn der Behandlung bei Erwachsenen vorliegen.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz hat der G-BA für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und bis 3 Kopien des SMN2-Gens, sowie für symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA und symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens Nusinersen als Vergleichstherapie bestimmt.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren weist der betroffene pharmazeutische Unternehmer darauf hin, dass für Nusinersen Evidenzlücken bestehen und keine Langzeitdaten vorliegen, und die Eignung von Nusinersen als Komparator in einer Langzeitstudie daher fraglich sei. Von Seiten der AkdÄ und der Fachgesellschaften wurden hingegen keine Einwände gegen den Komparator Nusinersen für die genannte Patientenpopulation vorgebracht.

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet sollen entsprechend der genannten Ausführungen Daten gegenüber der Vergleichstherapie Nusinersen für die

anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden.

Outcome

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Es sollen insbesondere Todesfälle (Kategorie Mortalität) und mindestens je ein Endpunkt aus den nachfolgend genannten patientenrelevanten Morbiditäts-Kategorien erhoben werden: Motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten), Erreichen motorischer Meilensteine („Motor development milestones“ der WHO), respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) und bulbäre Funktion (z.B. Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit oraler Ernährungsunterstützung) und weitere Komplikationen der Erkrankung (z.B. Schmerz, orthopädische Komplikationen). Der Endpunkt Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung ist dabei nicht auf die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung begrenzt, sondern schließt eine Erhebung und Auswertung der Notwendigkeit einer Beatmung mit ein.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen und folgende schwerwiegende, auf Basis der Angaben im Risk Management Plan und im EPAR der Intervention Onasemnogen-Abeparvovec und des Comparators Nusinersen identifizierte spezifische unerwünschte Nebenwirkungen erhoben werden: Hepatotoxizität, Thrombozytopenie, Kardiale Ereignisse, Entzündung der Spinalganglionzellen, renale Toxizität, Hydrozephalus. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führen und folglich vom Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ umfasst sind, sollen zusätzlich als eigener Endpunkt erhoben und dargestellt werden.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund fehlender für die geforderte Patientenpopulation hinreichend geeigneter und valider Messinstrumente nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren weisen auch die Betreiber des Registers SMARtCARE darauf hin, dass derzeit keine Daten zur Lebensqualität mangels eines geeigneten und validen Messinstruments erhoben werden.

Bei Nutzung des Registers SMARtCARE als Primär-Register, ermöglicht der Verzicht einer Forderung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität folglich auch die Nutzung von bereit erhobenen (nicht parallel erhobenen) Daten zu Nusinersen, sofern diese geeignet sind.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern. Für die vorliegende Forderung kommen entsprechend nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle) infrage.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit einer potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden (u.a. wegen unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte oder unterschiedlicher Definition von Datenpunkten oder möglichen Änderungen der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden).

Um diese zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren bei einem bereits potenziell hoch verzerrten nicht randomisierten Vergleich zweier Arzneimittel zu vermeiden, wird für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec ein nicht randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen mittels paralleler Kontrolle innerhalb einer Datenquelle gefordert.

Unter Berücksichtigung einer unsicheren zukünftigen Verteilung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in Deutschland, die mit der Interventionstherapie Onasemnogen-Abeparvovec bzw. mit der Vergleichstherapie Nusinersen behandelt werden, sieht der G-BA es als erforderlich an, zusätzlich einen Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität unter Punkt 1.2.2 im Beschluss entsprechen, durchzuführen.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregistern genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung der spinalen Muskelatrophie gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

Gemäß einer internationalen Analyse bestehen zwischen verschiedenen Ländern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard², dies betrifft beispielsweise Standards für und die Verfügbarkeit von nichtmedikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv) und die Verfügbarkeit von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec sowie deren qualitätsgesicherte Anwendung. In den schriftlichen Äußerungen verweist die AkdÄ darauf, dass die Einbeziehung von Registern anderer Länder aufgrund national unterschiedlicher Regulierungen der Verordnungsfähigkeit und der Möglichkeit, hochpreisige Arzneimittel einzusetzen zu starken Verzerrung führen würde und spricht sich gegen die Einbindung von Registern anderer Länder aus. Gleichwohl sprechen sich die am Stellungnahmeverfahren beteiligten pharmazeutischen Unternehmen mehrheitlich für die Möglichkeit der Einbindung mehrerer, auch nicht nationaler Register aus. Die bei der Nutzung von Indikationsregistern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung weiterer, auch nicht nationaler Register ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Bei der Prüfung der Eignung des Registers hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, sollen entsprechend insbesondere die genannten Aspekte berücksichtigen werden. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das SMARtCARE-Register als die derzeit am besten geeignete primäre Datenquelle. Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten

2 Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. J Neurol 2014; 261(1): 152-163.

Qualitätskriterien erfüllt sind, ist das Register SMARtCARE entsprechend als Primär-Register zu nutzen.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Im vorliegenden Krankheitsbild ist die Beurteilung der motorischen Entwicklung von besonderer Bedeutung. In der für die Zulassung als pivotal eingeschätzten Onasemnogen-Abepravovec-Studie CL-303 erreichten die Patienten zu Studienende im Alter von 18 Monaten zu 85 % eine Kontrolle des Kopfes, zu 59 % das Drehen aus der Rückenlage und zu 64 % ein Sitzen ohne Unterstützung. Es bleibt jedoch unklar, ob und wie viele der Patienten weitere motorische Meilensteine erreichen können und wie lange die erreichten Meilensteine erhalten bleiben. Die WHO beschreibt die motorische Entwicklung von Säuglingen mit 6 Meilensteinen, die von gesunden Kindern in etwa 18 Monaten durchlaufen werden (sitzen ohne Unterstützung bis laufen ohne Unterstützung³). Zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der erreichten motorischen Entwicklung wird eine Beobachtung bis zum Ende des 5. Lebensjahres (Monat 60) als ausreichend angesehen. Unter Berücksichtigung des kindlichen Entwicklungsprozesses anhand der motorischen Meilensteine gemäß WHO, der Therapieergebnisse von Onasemnogen-Abepravovec und Nusinersen und der Beurteilung der Nachhaltigkeit der erreichten motorischen Entwicklung ist daher folgende patientenbezogene Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten zu berücksichtigen: Beobachtung der erreichbaren motorischen Entwicklung bis Monat 36 und 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 oder dauerhafte Beatmung eine Fallzahl von ca. 500 Patienten angenommen.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen, in dem insbesondere die im Beschluss genannten Angaben zu berücksichtigen sind.

Der G-BA geht davon aus, dass unter den genannten Voraussetzungen zusätzlich zu zeitlich parallel erhobenen Daten zu Nusinersen auch zeitlich nicht parallel erhobene Daten zu Nusinersen, d.h. Registerdaten, die bereits seit Zulassung des Wirkstoffes Nusinersen erhoben worden sind, für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung genutzt werden können. Die Auswertung von zeitlich parallel erhobenen und zeitlich nicht parallel erhobenen Daten sollte getrennt erfolgen. Gleiches gilt für die Verwendung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern. Auch hier sollte eine Auswertung für jedes Register separat erfolgen.

³ WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl 2006; 95(S450): 86-95.

Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung sowohl für zeitlich parallel und nicht parallel erhobene Daten, als auch für Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im SAP entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfo des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. 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 IQWiG⁴ 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. Der G-BA weist darauf hin, dass bei einer Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von Schadensendpunkten in der erneuten Nutzenbewertung auch die Nichtunterlegenheit auf der Nutzenseite betrachtet wird.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zur Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens soll der pharmazeutische Unternehmer die finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan zur Abstimmung bis spätestens zum **15. August 2021** an den G-BA 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.

Sofern nach Prüfung durch den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA kein Anpassungsbedarf an dem seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan besteht, wird der pharmazeutische Unternehmer schriftlich über das Ergebnis in Kenntnis gesetzt. Besteht nach Prüfung durch

⁴ IQWiG Rapid Report A20-61: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec

den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA Anpassungsbedarf, wird seitens des G-BA ein Beschluss bezüglich der als notwendig erachteten Anpassungen getroffen.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen. Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl in Abständen von 18 Monaten vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann.

Zur Überprüfung der orientierenden Fallzahlschätzung sowie zur Überprüfung der Eignung der gewonnenen Daten zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung, insbesondere zu der Frage, ob die Datenerhebung hinreichende Belege für eine erneute Nutzenbewertung erbringen wird oder Bedarf für eine Anpassung der Vorgaben in dem Beschluss nach Kapitel 5 § 58 VerfO besteht, sind dem G-BA 18 Monate nach Beschlussdatum (Zwischenanalyse für die Fallzahlschätzung), sowie 36 und 60 Monate nach Beschlussdatum Zwischenanalysen vorzulegen.

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

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen 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.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG §35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber

hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 16. Juli 2020 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 1. Oktober 2020 übermittelt. Am 2. Oktober 2020 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 30. Oktober 2020.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 23. November 2020 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|--|
| AG § 35a | 15. April 2020 16. Juni 2020 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Juli 2020 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 16. Juli 2020 | Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) |
| AG § 35a | 18. November 2020 | Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. November 2020 | Durchführung des Fachaustausches |
| AG § 35a | 2. Dezember 2020 16. Dezember 2020 6. Januar 2021 20. Januar 2021 | Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. Januar 2021 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 4. Februar 2021 | Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) |

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**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**

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2021 (BAnz AT 08.04.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff 4. Februar 2021 wie folgt ergänzt:**

Onasemnogen-Abeparvovec

Beschluss vom: 4. Februar 2021
In Kraft getreten am: 4. Februar 2021
BANz AT 19.04.2021 B3

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 spinaler 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 <p>Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen</p> |

| | |
|---------|---|
| 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-Abepravovec 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)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes

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

- 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-Abepravovec 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 3 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 18 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.

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:

- 18 Monate nach Beschlussdatum
- 36 Monate nach Beschlussdatum
- 60 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.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 08.04.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec wie folgt ergänzt:

Onasemnogen-Abeparvovec

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 spinaler 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 drei 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 drei 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 drei Kopien des SMN2-Gens <p>In die Erhebung sollen auch Patienten der genannten Patientenpopulation mit einbezogen werden, die zum Zeitpunkt der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeprarvovec älter als sechs Monate bzw. sechs Wochen sind.</p> |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> – Onasemnogen-Abeprarvovec <p>Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen</p> |
| Comparator | <ul style="list-style-type: none"> – Nusinersen <p>Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen</p> |
| 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) und – Erreichen motorischer Meilensteine („Motor development milestones“ der WHO) und – respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) und – bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) und – 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: <ul style="list-style-type: none"> – Hepatotoxizität, Thrombozytopenie, Kardiale Ereignisse, Entzündung der Spinalganglionzellen, renale Toxizität, Hydrozephalus |

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-Abeprarvovec 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)
 - 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

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



- 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-Abepravovec 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 drei 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 gegebenenfalls Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abepravovec 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 drei 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 ersten Zwischenanalyse 18 Monate nach Beschlussdatum:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt gegebenenfalls 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 Dossiervorlage 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 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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 vier bis sechs Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 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.

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:

- 18 Monate nach Beschlussdatum
- 36 Monate nach Beschlussdatum
- 60 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.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

1. Verfahrenseinleitung zur Forderung
2. Konzept des IQWiG
3. Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V: Onasemnogen-Abepravovec (spinale Muskelatrophie)

Vom 16. Juli 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec 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“

eingeleitet.

- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie)

Vom 16. Juli 2020

Inhalt

| | | |
|-----------|--|----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 3. | Bürokratiekosten | 4 |
| 4. | Verfahrensablauf | 4 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener 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 (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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) ein. Um gegenüber dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer, den nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V zu beteiligenden Stellen und der Fachöffentlichkeit hinreichende Verfahrenstransparenz zu gewährleisten, weist der G-BA darauf hin, dass er sich hinsichtlich der Ausgestaltung des Verfahrens an dem Beschluss vom 16. Juli 2020 zur Änderung des 5. Kapitels der Verfahrensordnung orientieren wird. Mit diesem Beschluss wird dem 5. Kapitel ein 4. Abschnitt angefügt, der das Nähere zum Verfahren der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V sowie zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 SGB V regelt.

Ausgehend hiervon gliedert sich das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in die Beurteilung der Erforderlichkeit einer Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung, in einen auf diese Beurteilung gründenden Beschluss des Plenums zur Einleitung des Verfahrens, der Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V sowie einen Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung.

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung setzt voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird.

Der Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) hat am 18.05.2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler 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“. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Juli 2020.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec.

Die Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec basiert auf Daten der pivotalen offenen, einarmigen Phase-3 Studie AVXS-101-CL-303, in der 22 Patienten im Alter von < 6 Monaten mit Typ-1-SMA und ein oder zwei SMN2-Kopien untersucht wurden.

Folgende Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec wurden für die Zulassung unterstützend berücksichtigt: Die abgeschlossene Phase-1 Studie AVXS-101-CL-101, in der 15 Patienten im Alter von < 6 Monaten mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden und die derzeit laufenden, offenen, einarmigen Phase-3 Studien AVXS-101-CL-302 und AVXS-101-CL-304, in der 33 Patienten im Alter von < 6 Monaten mit Typ-1-SMA und ein oder zwei SMN2-Kopien bzw. 30 präsymptomatische neugeborene Patienten bis zu einem Alter von 6 Wochen mit zwei oder drei SMN2-Kopien untersucht werden. Des Weiteren wurden Daten der laufenden Sicherheits-Follow-up-Studie LT-001 berücksichtigt, in der 13 Patienten, die die Studie 101 abgeschlossen haben, für 15 Jahre nachbeobachtet werden sollen. Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen für die Studie LT-001 Daten bis zu einem Zeitraum von 2 Jahren nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec für einen Teil der Patienten vor.

Auf Basis der Datenlage der genannten Studien ist davon auszugehen, dass insbesondere bezüglich folgender, für die frühe Nutzenbewertung relevanter Gesichtspunkte derzeit keine aussagekräftigen Daten vorliegen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec für die zugelassene Patientenpopulation;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation;
- Daten von Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie, die zum Zeitpunkt der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind.

In der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine chronische progrediente Erkrankung, die unbehandelt zum Tode führt oder mit einer fortschreitenden Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Eine einmalige Anwendung der Gentherapie Onasemnogen-Abeparvovec soll frühzeitig in den Krankheitsverlauf eingreifen, um diesen langfristig zu beeinflussen und das Fortschreiten der Behinderung aufzuhalten. Derzeit liegen nur Daten für einen Zeitraum bis etwa 2 Jahre nach Behandlung bei Patienten vor, bei denen das Arzneimittel in einem Alter von unter 6 Wochen oder unter 6 Monaten angewendet wurde. Vor dem Hintergrund, dass bei diesen Patienten eine sichere Beurteilung eines nachhaltigen Therapieerfolges einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec erst erfolgen kann, wenn die motorische Entwicklung weiter fortgeschritten ist und weitere motorische Meilensteine erreicht wurden, wird es für erforderlich gehalten, entsprechende klinische Daten anwendungsbegleitend zu erheben und einer erneuten Nutzenbewertung zuzuführen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind darüber hinaus Therapiealternativen zugelassen, zu denen kein Vergleich im aktuellen Versorgungskontext vorliegt. Im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird es für möglich erachtet, Daten auch im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen in vergleichbaren Versorgungskontexten zu

erheben, um so eine Verbesserung der Evidenzgrundlage für eine Nutzenbewertung zu erreichen.

In die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollen auch Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie einbezogen werden, die zum Zeitpunkt der Gentherapie mit Onasemnogen-Abepravovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG §35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---------------------------------|--|
| AG § 35a | 15. April 2020 16. Juni 2020 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Juli 2020 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 16. Juli 2020 | Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer |

| | | |
|--|--|---|
| | | anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V |
|--|--|---|

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V

Vom 16. Juli 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 16. Juli 2020 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung 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“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben (inklusive Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, die zum Zeitpunkt der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind)

Für den Vergleich einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird vom UA Arzneimittel eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt und dem IQWiG mitgeteilt.

Bei der Erstellung des Konzepts sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben.

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungsnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt werden. Zudem soll zu den so ermittelten Datenerhebungen und Indikationsregistern eine Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung auf Basis der verfügbaren Information vorgenommen werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiGs vom 16. Juli 2020

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätestster Zeitpunkt der 01. Oktober 2020 vorgesehen.



IQWiG-Berichte – Nr. 977

**Konzept für eine
anwendungsbegleitende
Datenerhebung –
Onasemnogen-Abeparvovec**

Rapid Report

Auftrag: A20-61
Version: 1.0
Stand: 01.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.07.2020

Interne Auftragsnummer

A20-61

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Ralf Bender
- Raphaela Gorris
- Thomas Kaiser
- Ulrike Lampert
- Jörg Lauterberg
- Ulrike Mikulić
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Onasemnogen Abeparvovec, Muscular Atrophy – Spinal, Registries, Benefit Assessment, Concept

Keywords: Onasemnogene Abeparvovec, Muskelatrophie – spinale, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|------------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| Kurzfassung | vii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Fragestellung des Berichts | 2 |
| 3 Projektverlauf | 3 |
| 4 Methoden | 4 |
| 5 Ergebnisse | 5 |
| 5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Onasemnogen- Abeparvovec | 5 |
| 5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 6 |
| 5.3 Verfügbare Datenquellen | 8 |
| 5.3.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden..... | 8 |
| 5.3.2 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung..... | 19 |
| 5.3.2.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern..... | 20 |
| 5.3.2.2 Charakterisierung der Register | 21 |
| 5.3.2.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V | 22 |
| 5.3.2.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register | 22 |
| 5.3.2.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register | 23 |
| 5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V | 28 |
| 5.4.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | 28 |
| 5.4.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | 28 |
| 5.4.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung..... | 32 |
| 5.4.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 34 |
| 5.4.3 Auswertung der Daten | 38 |
| 6 Diskussion | 42 |
| 7 Fazit | 44 |
| 8 Literatur | 46 |
| Anhang A – Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken | 52 |

| | |
|--|-----------|
| Anhang B – Rückmeldungen der Registerbetreiber | 53 |
| B.1 – Rückmeldung zum RESTORE-Register | 53 |
| B.2 – Rückmeldung zum SMARtCARE-Register | 54 |
| B.3 – Rückmeldung zum TREAT-NMD SMA Global Registry..... | 64 |
| Anhang C – Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register | 75 |
| Anhang D – Studien mit Nusinersen | 78 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | xii |
| Tabelle 2: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | xiii |
| Tabelle 3: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | 7 |
| Tabelle 4: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 7 |
| Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen | 11 |
| Tabelle 6: Zuordnung der Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec (interventionelle 1-armige Studien)..... | 18 |
| Tabelle 7: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern..... | 20 |
| Tabelle 8: Zuordnung verfügbarer Nusinersen-Studienarme zu den relevanten Patientengruppen | 31 |
| Tabelle 9: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | 44 |
| Tabelle 10: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 44 |
| Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen | 78 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AbD | anwendungsbegleitende Datenerhebung |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GSAV | Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| PICO | Patienten, Intervention, Comparator, Outcome |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMA | spinale Muskelatrophie |
| SMN | Survival Motor Neuron |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.07.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Onasemnogen-Abeparvovec beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll:

- Untersuchung des langfristigen Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation (einschließlich von Patientinnen und Patienten, die bei der Behandlung älter als 6 Monate sind)

Die zugelassene Patientenpopulation ist durch genetische und klinische Eigenschaften (Symptomatik) charakterisiert. Die Beschreibung von Patientengruppen befindet sich aufgrund der sich ändernden Diagnostik aktuell im Wandel. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie greift der G-BA wie auch die Zulassung sowohl auf genetische als auch auf klinische Charakteristika zurück und benennt folgende Patientengruppen:

- Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens sowie Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens,

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen

- Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen (Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA [European Medicines Agency] und FDA [Food and Drug Administration])

- Recherche nach Indikationsregistern (Suche in Übersichten von Registern: European Network of Centres For Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance [EnCEPP], TREAT-NMD neuromuscular network [Liste der SMA-Register] und Orphanet; fokussierte bibliografische Recherche in MEDLINE nach Publikationen zu Indikationsregistern); Abfrage von Informationen zu den identifizierten Registern von den Registerbetreibern per Fragebogen
- Einschätzung der Eignung der laufenden und geplanten Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- Beurteilung der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)

Ergebnisse

Laufende und geplante Datenerhebungen

In den Unterlagen der EMA und der FDA werden als laufende und geplante Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec 3 interventionelle 1-armige Studien (davon 1 inzwischen abgeschlossen), 3 Extensionsstudien zur Weiterbeobachtung der Patientinnen und Patienten aus den interventionellen Studien sowie 1 Beobachtungsstudie in einem Patientenregister benannt.

Insgesamt decken die durchgeführten, laufenden und geplanten interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population ab. Die Studien umfassen überwiegend symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I und 2 *SMN2*-Kopien. Daten zu SMA Typ II oder III fehlen vollständig, ebenso Daten zu SMA Typ I mit 1 oder 3 *SMN2*-Kopien. Daten zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten werden in der laufenden Studie CL-304 untersucht, allerdings in geringer Fallzahl und ohne Einschluss von Patientinnen und Patienten mit 1 *SMN2*-Kopie.

Darüber hinaus wird in keiner der interventionellen Studien ein Vergleich durchgeführt, sodass diese Studien für sich allein per se keine geeignete Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen.

Die zugehörigen Extensionsstudien haben primär das Ziel, Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu untersuchen. Teilweise werden auch Daten zur motorischen bzw. allgemeinen körperlichen Entwicklung untersucht. Da in den Extensionsstudien keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden, können diese das oben beschriebene Defizit der nicht untersuchten Populationen und des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht beheben.

Insgesamt sind die abgeschlossenen und laufenden 1-armigen interventionellen Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden

Evidenzlücken zu beheben. Die Beobachtungsstudie in einem Patientenregister wird bei der Diskussion der Register berücksichtigt.

Indikationsregister

Die Recherche nach Indikationsregistern hat 3 Register identifiziert (RESTORE, SMARtCARE und TREAT-NMD Global Registry mit dem deutschen SMA-Patientenregister als Teil des TREAT-NMD-Netzwerks).

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung sollten neben den öffentlich verfügbaren Informationen zusätzliche Angaben der Registerbetreiber herangezogen werden. Zu diesem Zweck wurden die jeweiligen Kontaktpersonen mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Die Betreiber des RESTORE Registers beantworteten die Informationsanfrage nicht, die Betreiber des SMARtCARE Registers und des TREAT-NMD Global Registry stellten Informationen für die Bewertung zur Verfügung.

Für das RESTORE-Register bleiben aufgrund der begrenzten öffentlich verfügbaren Informationen sowie der fehlenden Rückmeldung der Registerbetreiber einige Punkte unklar. Davon unabhängig ergeben sich bereits aufgrund der Zielrichtung des RESTORE-Registers, der Zentrenrekrutierung und der Art der Datenerhebung beträchtliche Limitationen, sodass davon auszugehen ist, dass das RESTORE-Register in seiner derzeitigen Form keine geeignete Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V darstellt.

Das TREAT-NMD Global Registry kommt als Meta-Register mit heterogenem Datenbestand und heterogener Datenqualität ohne geeignetes deutsches Teilregister derzeit insgesamt nicht als Primärdatenquelle in Frage.

Das SMARtCARE-Register erscheint auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V geeignet zu sein. Die Datenerhebung erfolgt zum Großteil in deutschen Zentren, die Datenerhebung ist umfassend und erfolgt für die Verlaufsbeobachtungen zu einheitlichen Zeitpunkten. Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. Auch für das SMARtCARE-Register bestehen jedoch Limitationen, die im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beachtet bzw. behoben werden sollten (fehlende Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, begrenzter Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne SMA-spezifische Medikation, fehlende Source Data Verification, ggf. notwendige Erweiterung um die Erhebung von Confoundern).

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung kommen nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele

Kontrolle) oder der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle) infrage.

Um zu beurteilen, ob die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, insbesondere der Vergleich mit Nusinersen, durch einen Vergleich mit einzelnen Armen aus Nusinersenstudien beantwortet werden könnte, wurden Studien mit Nusinersen über eine Recherche in ClinicalTrials.gov identifiziert. Die Bewertung der verfügbaren Nusinersenstudien ergibt, dass für einen nicht randomisierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ausschließlich die Studien des Nusinersen-Entwicklungsprogramms zur Verfügung stehen. Die bereits verfügbaren Nusinersen-Studienarme decken dabei lediglich einen Teil der relevanten Patientengruppen, darüber hinaus ist die Zahl der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering. Wegen der begrenzten Daten zu Nusinersen ist der nicht randomisierte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien kein sinnvoller Ansatz für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Onasemnogen im Vergleich zu Nusinersen. Dieses Studiendesign wäre auch aus methodischen Erwägungen wenig geeignet. So ist der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien grundsätzlich mit einer potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden, z. B. wegen unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte oder unterschiedlicher Definition von Datenpunkten. Darüber hinaus muss in dem relevanten Indikationsgebiet von Änderungen der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ausgegangen werden, z. B. durch einen früheren Behandlungsbeginn nach einem Neugeborenen-Screening. Insgesamt ist es notwendig, auch für Nusinersen prospektiv Daten für einen Vergleich mit Onasemnogen-Abeparvovec zu erheben.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten die oben genannten zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren vermieden werden. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec wird deshalb unter den Vorgaben von § 35a, Abs. 3 SGB V ein nicht randomisierter Vergleich mit paralleler Kontrolle innerhalb einer Studie empfohlen.

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das SMARtCARE-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der zu beobachtenden Fallzahl (Empfehlung: ca. 500 Patientinnen und Patienten) und der empfohlenen Beobachtungsdauer (Empfehlung: 36 Monate für die Beurteilung der motorischen Entwicklung, 60 Monate für die Nachhaltigkeit der Therapieeffekte).

Auswertung der Daten

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung sind im Rapid Report A19-43 beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem unter anderem die statistische Methodik, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig, alle relevanten Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Dies gilt auch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec.

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Da unterschiedliche Methoden z. B. zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des konkreten Verfahrens beschrieben werden.

Bis zur Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec stand von den in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu betrachtenden Wirkstoffen nur Nusinersen zur Verfügung. Es ist offen, ob Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen behandelt wurden, im Falle einer früheren Verfügbarkeit von Onasemnogen-Abeparvovec eher mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden wären. Es ist daher sinnvoll, Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung von Daten zu Nusinersen, die vor der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec erhoben wurden, zu planen.

Bei der SMA handelt es sich um ein sehr dynamisches Therapiegebiet (Diskussion über ein Neugeborenen-Screening auf SMA, neue Therapieoptionen). Potenziell wird aufgrund des längeren Überlebens der Kinder die motorische Entwicklung bei der vergleichenden Betrachtung von Therapieoptionen einen noch größeren Stellenwert erhalten. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte auf eine wesentlich veränderte Erkenntnislage reagieren. Es wird daher empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen

durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende anwendungsbegleitende Datenerhebung, z. B. hinsichtlich Fallzahl und Beobachtungsdauer, zu diskutieren.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Register-Ergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

Fazit

Das Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|----------------|--|
| P(opulation) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens sowie ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens |
| I(ntervention) | Onasemnogen-Abeparvovec |
| C(omparator) | Nusinersen |
| O(outcome) | Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |

Tabelle 2: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|----------------|---|
| P(opulation) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN 1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens |
| I(ntervention) | Onasemnogen-Abeparvovec |
| C(omparator) | Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC |
| O(outcome) | Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |

Art und Methodik der Datenerhebung

- nicht randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Studie (parallele Kontrolle); Studienprotokoll und SAP mit Emulation der Zielstudie
- Durchführung der Studien in einem Indikationsregister, aktuell geeignet: SMARtCARE (Einbindung weiterer Register unter bestimmten Umständen möglich)

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patient und der notwendigen Fallzahl
 - Beobachtung der erreichbaren motorischen Entwicklung: bis Monat 36
 - Beobachtung der Nachhaltigkeit der erreichten Entwicklung: bis Monat 60
 - Fallzahl: orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunkts Mortalität/dauerhafte Beatmung (etwa 500 Patientinnen und Patienten)
- Umfang bestimmt von den zu erhebenden Endpunkten und der notwendigen Fallzahl

Auswertung der Datenerhebung

- Überprüfung der Annahmen für Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Verlauf der Erhebung; ggf. Anpassung der Planung
- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder (gemäß Abschnitt 5.4.3)

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln § 35a SGB V) ergänzt [1]. Anwendungsbegleitende Datenerhebungen können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Beauftragung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 16.07.2020 hat der G-BA erstmals ein Verfahren zur möglichen Beauftragung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung eingeleitet, und zwar für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde dabei mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V beauftragt. Onasemnogen-Abeparvovec wurde am 01.07.2020 als Orphan Drug zugelassen und wird derzeit im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen sowie

- einer klinisch diagnostizierten Typ-I-SMA oder
- Vorliegen von bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Onasemnogen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation erlauben (inklusive Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA, die zum Zeitpunkt der Anwendung von Onasemnogen älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind)

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens: Nusinersen
- Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.07.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Onasemnogen-Abeparvovec beauftragt. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde am 13.08.2020 übermittelt.

Die Erarbeitung des Konzepts wurde auf Basis einer Projektskizze vorgenommen und in einem Rapid Report dokumentiert. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen und vorhandenen Indikationsregistern

- laufende und geplante Datenerhebungen
 - Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration) nach Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec
 - Orientierende Suche nach Studien zu Nusinersen in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (EU CTR)
- Indikationsregister
 - Suche in Übersichten von Registern: European Network of Centres For Pharmacoepidimiology and Pharmacovigilance (EnCEPP), TREAT-NMD neuromuscular network (Liste der SMA-Register), Orphanet
 - Fokussierte bibliografische Recherche in MEDLINE nach Publikationen zu Indikationsregistern
 - Abfrage von Informationen zu den identifizierten Registern von den Registerbetreibern per Fragebogen
 - Einschlusskriterien: Register dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit SMA; Register enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden und geplanten Datenerhebungen für die Beantwortung Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

- Abgleich der Charakteristika der laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist.

Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung in den so ermittelten Datenerhebungen

- Beurteilung der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [3])

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec

Über die im Zulassungsverfahren von Onasemnogen Abeparvovec vorliegenden Informationen hinaus ergibt sich folgender Informationsbedarf zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Daten zum Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abhängig von Patientencharakteristika Nusinersen bzw. eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC) für patientenrelevante Endpunkte zur Beschreibung der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die zugelassene Patientenpopulation
- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec
- Daten zur Beurteilung des (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA, die zum Zeitpunkt der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate sind

Der Informationsbedarf ist dadurch begründet, dass in der Versorgung Daten im Vergleich zu den Therapiealternativen Nusinersen und BSC benötigt werden. Für die Beurteilung des Nutzens und Schadens der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec sind darüber hinaus insbesondere auch Langzeitdaten erforderlich, weil die bislang verfügbare Beobachtungsdauer kurz ist und z. B eine Beurteilung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolgs erst möglich ist, wenn die Patientinnen und Patienten weitere motorische Meilensteine erreicht haben oder wenn beurteilt werden kann, auf welchem Niveau die motorische Entwicklung aufrechterhalten werden kann. Da die zugelassene Patientenpopulation keine Alterseinschränkung enthält, in die vorliegenden Studien bisher aber ganz überwiegend Patientinnen und Patienten, die jünger als 6 Monate waren, eingeschlossen wurden, besteht ein auch Informationsbedarf zum Nutzen und Schaden der Therapie bei älteren Patientinnen und Patienten. Für das vorliegende Konzept werden dabei erwachsene Patientinnen und Patienten nicht betrachtet, da davon ausgegangen wird, dass Erwachsene nur in Einzelfällen mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden [4].

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll:

- Untersuchung des langfristigen Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation (einschließlich von Patientinnen und Patienten, die bei der Behandlung älter als 6 Monate sind)

Die zugelassene Patientenpopulation ist durch genetische und klinische Eigenschaften (Symptomatik) charakterisiert. Die Beschreibung von Patientengruppen befindet sich aufgrund der sich ändernden Diagnostik aktuell im Wandel. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie greift der G-BA wie auch die Zulassung sowohl auf genetische als auch auf klinische Charakteristika zurück und benennt folgende Patientengruppen:

- Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens sowie Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens,

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen

- Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Aus dieser Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich 2 PICO's, die in den folgenden Tabellen beschrieben werden.

Tabelle 3: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|----------------|---|
| P(opulation) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens sowie ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens |
| I(ntervention) | Onasemnogen-Abeparvovec |
| C(omparator) | Nusinersen |
| O(outcome) | Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |

Tabelle 4: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|----------------|---|
| P(opulation) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens |
| I(ntervention) | Onasemnogen-Abeparvovec |
| C(omparator) | Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC |
| O(outcome) | Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |

Die notwendige Studiendauer ist von der Zahl der beobachteten Ereignisse abhängig, die benötigt werden, um Effekte der Interventionen mit der notwendigen Sicherheit für die

Quantifizierung des Zusatznutzens zu beschreiben. Darüber hinaus ist in der vorliegenden Indikation relevant, bis zu welchem Alter die Patientinnen und Patienten beobachtet werden sollten, damit Nutzen und Schaden ausreichend beschrieben werden können (siehe Abschnitt 5.4.2).

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung deutlich verkürzen.

Im Folgenden werden daher zunächst die laufenden und geplanten Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die anwendungsbegleitende Datenerhebung beurteilt (Abschnitt 5.3.2).

5.3.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Suche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 24.07.2020). Für die EMA wurden der *European Public Assessment Report* (EPAR [5]) und die Zusammenfassung des *Risk Management Plan* (RMP [6]) von Onasemnogen-Abeparvovec berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus der *Summary Basis vor Regulatory Action* [7] und dem *Pharmacovigilance Plan Review Memorandum* [8] von Onasemnogen-Abeparvovec extrahiert.

Die Unterlagen der EMA beschreiben folgende Datenerhebungen:

- als Voraussetzung für die Zulassung bezeichnet
 - Beendigung der bereits für die Zulassung bewerteten Studien AVXS-101-CL-302, AVXS-101-CL-303 und AVXS-101-CL-304, von der EMA als *post-authorisation efficacy studies* (PAES) bezeichnet
 - Durchführung einer prospektiven nicht interventionellen Beobachtungsstudie in einem Patientenregister (AVXS-101-RG-001), von der EMA als *non-interventional post-authorisation efficacy study* (PAES) bezeichnet
- als weitere Studien im Entwicklungsprogramm nach Zulassung bezeichnet
 - Studie AVXS-101-LT-001 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die in Studie AVXS-101-CL-101 eingeschlossen waren
 - Studie AVXS-101-LT-002 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I, die in Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden

Von den genannten Studien wurde die Studie CL-303 inzwischen beendet [9].

Die Unterlagen der FDA beschreiben die nachfolgend aufgeführten Datenerhebungen. Die FDA weist dabei darauf hin, dass es sich bei diesen Datenerhebungen um Studien handelt, die der pU freiwillig durchführt, und nicht um Vorgaben der FDA:

- 3 Studien zur Langzeitbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die in interventionellen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden (*non-interventional, observational studies collecting long-term follow-up safety data*)
 - Studie AVXS-101-LT-001 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die in Studie AVXS-101-CL-101 eingeschlossen waren
 - Studie AVXS-101-LT-002 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I, II oder III, die in Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden (abweichend von der Studienbeschreibung der EMA sind hier auch die SMA Typen II oder III enthalten)
 - Studie AVXS-101-LT-003 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA mit 3 oder 4 Kopien des *SMN2*-Gens, die in Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden
- eine prospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie in einem Patientenregister (AVXS-101-RG-001)

Zusammenfassend werden als laufende und geplante Datenerhebungen in den Unterlagen der EMA und FDA demnach 3 interventionelle 1-armige Studien (davon 1 inzwischen abgeschlossen), 3 Extensionsstudien zur Weiterbeobachtung der Patientinnen und Patienten aus den interventionellen Studien sowie 1 Beobachtungsstudie in einem Patientenregister benannt.

Charakterisierung der Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec

Die folgende Tabelle 5 beschreibt die wichtigsten Studiencharakteristika der von der EMA und der FDA benannten Datenerhebungen. Informationen, die aus den Dokumenten der EMA [5,6] bzw. FDA [7,8] nicht hervorgingen, wurden durch Informationen aus dem Studienregistereintrag zur jeweiligen Studie im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>) ergänzt [9-14].

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Endpunkte ^a |
|--|---------------------------|--|---|--|--|---|
| Interventionelle 1-armige Studien (laufend) | | | | | | |
| AVXS-101-CL-302 (STRIVE-EU) | Phase III, offen, 1-armig | Kinder < 6 Monate (< 180 Tage) ^b mit SMA Typ I mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i> -Gen sowie zusätzlich 1 oder 2 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens ^c | Onasemnogen-Abeparvovec (Datenschnitt 31.12.2019: N = 33) davon: 1 <i>SMN2</i> -Kopie: n = 0 2 <i>SMN2</i> -Kopien: n = 33 | Screening: 28 Tage Behandlung: einmalige Infusion mit Onasemnogen-Abeparvovec i. v. Beobachtung: bis zu einem Alter von 18 Monaten | EU, bislang 9 Zentren in Belgien, Frankreich, Italien, Vereinigtes Königreich Q2 2018–laufend | primär: ▪ Anteil der Kinder, die mit 18 Monaten ohne Unterstützung für 10 Sekunden sitzen können ^d sekundär: ▪ Überleben ^e im Alter von 14 Monaten explorativ: ▪ Erreichen von Meilensteinen der motorischen Entwicklung ▪ CHOP-INTENT ▪ Bayley Scales of Infant and Toddler Development ▪ Nebenwirkungen |

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Endpunkte ^a |
|--------------------------|---------------------------|--|---|--|---|--|
| AVXS-101-CL-304 (SPRINT) | Phase III, offen, 1-armig | Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer biallelischen <i>SMN1</i> -Deletion sowie zusätzlich 2, 3 oder 4 Kopien ^f des <i>SMN2</i> -Gens ^g | Onasemnogen-Abeparvec (Datenschnitt 31.12.2019: N = 29) davon: Kohorte 1 (2 <i>SMN2</i> -Kopien) (n = 14) Kohorte 2 (3 <i>SMN2</i> -Kopien) (n = 15) | Screening: 28 Tage Behandlung: einmalige Infusion mit Onasemnogen-Abeparvec i. v. Beobachtung: ▪ Kohorte 1: bis zu einem Alter von 18 Monaten ▪ Kohorte 2: bis zu einem Alter von 24 Monaten | multizentrisch, 29 Studienzentren global, darunter 14 Zentren in den USA, 1 Zentrum in Deutschland laufend | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Überleben^h ▪ Meilensteine in der motorischen Entwicklung ▪ Bayley Scales of Infant and Toddler Development ▪ CHOP-INTENT ▪ Kohorten-spezifisch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte 1 (2 <i>SMN2</i>-Kopien): Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu jeglicher Visite bis zum Alter von 18 Monaten für mindestens 30 Sekunden unabhängig sitzen können ▫ Kohorte 2 (3 <i>SMN2</i>-Kopien): Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu jeglicher Visite bis zu einem Alter von 24 Monaten ohne Unterstützung für mindestens 3 Sekunden stehen können ▪ Nebenwirkungen |

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Endpunkte ^a |
|--|---------------------------|---|--|---|---|---|
| Interventionelle 1-armige Studien (abgeschlossen) | | | | | | |
| AVXS-101-CL-303 (STRIVE-US) | Phase III, offen, 1-armig | Kinder < 6 Monate (< 180 Tage) ^b mit symptomatischer oder präsymptomatischer SMA Typ I ohne funktionales <i>SMN1</i> -Gen ⁱ und zusätzlich mit 1 oder 2 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens ^c | Onasemnogen-Abeparvovec (N = 22) davon: 1 <i>SMN2</i> -Kopie: n = 0 2 <i>SMN2</i> -Kopien: n = 22 | Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: 31 Tage (einmalige Infusion mit Onasemnogen-Abeparvovec i. v.; Begleitbehandlung mit Prednisolon: am Tag vor der Infusion bis 30 Tage nach der Infusion) Beobachtung: bis zum Erreichen eines Alters von 18 Monaten | 16 Zentren in den USA 2017–12/2019 | primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Kinder, die zur Studiervisite im Alter von 18 Monaten für mindestens 30 Sekunden funktional freisitzen können^l ▪ Überleben^e im Alter von 14 Monaten sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Kinder mit anhaltender Gedeihfähigkeit^k im Alter von 18 Monaten ▪ Anteil der Kinder ohne Atemunterstützung im Alter von 18 Monaten explorativ: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Kinder, die Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreichen^l ▪ Bayley Scale of Infant and Toddler Development (Version 3), Subskalen zur Fein- und Grobmotorik ▪ CHOP-INTEND ▪ Nebenwirkungen |

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Endpunkte ^a |
|------------------------------|---|--|---|---|---|---|
| Extensionsstudien | | | | | | |
| AVXS-101-LT-001 | Beobachtungsstudie, Sicherheits-Follow-up | Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I, die in der Studie CL-101 eine Gensatztherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec erhalten haben | N = 13 Keine weitere Gensatztherapie, Nusinersen kann verabreicht werden | initiale Beobachtungsphase (jährliche Visite): 5 Jahre anschließende Beobachtung (jährlicher Telefonkontakt): 10 Jahre | USA, Nationwide Children's Hospital, Columbus Langzeitbeobachtung laufend | primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sammlung von Langzeit-Sicherheitsdaten (SUEs und UEs von besonderem Interesse) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Patientinnen und Patienten, die ihren höchsten, in der Studie CL-101 erreichten Meilenstein der motorischen Entwicklung aufrechterhalten können^m |
| AVXS-101-LT-002 ⁿ | Beobachtungsstudie | Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I, die Onasemnogen-Abeparvovec in klinischen Studien erhalten haben | Geplant: N ≤ 85 | initiale Beobachtungsphase (jährliche Visite): 5 Jahre anschließende Beobachtung (jährlicher Telefonkontakt): 10 Jahre | Langzeitbeobachtung Q4 2018–laufend | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genterapie-bedingte späte UEs, SUEs, UEs von besonderem Interesse ▪ Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Meilensteine der Entwicklung erreichen^o ▪ Veränderung im HFMSE-Score im Vergleich zum Studienbeginn ▪ Weitere Endpunkte zur Erfassung der körperlichen Entwicklung^p |

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Endpunkte ^a |
|--|---|---|---|---|---|---|
| AVXS-101-LT-003 | Beobachtungsstudie | Patientinnen und Patienten mit SMA mit 3 oder 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens, die Onasemnogen-Abeparvovec in einer klinischen Studie erhalten haben | Geplant: N ≤ 85 | initiale Beobachtungsphase (jährliche Visite): 5 Jahre anschließende Beobachtung (jährlicher Telefonkontakt): 10 Jahre | Langzeitbeobachtung Q2 2018–laufend | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gentherapie-bedingte späte UEs, SUEs, UEs von besonderem Interesse |
| Prospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie in einem Patientenregister | | | | | | |
| AVXS-101-RG-001 (RESTORE) | prospektive Beobachtungsstudie in einem Patientenregister | Patientinnen und Patienten mit SMA (alle Typen) | Einschluss aller mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patientinnen und Patienten über eine Rekrutierungszeitraum von 5 Jahren; sonstige Interventionen k. A. Geplant: N ≥ 500 | 15 Jahre | multizentrisch, 26 rekrutierende Zentren in den USA Langzeitbeobachtung 06/2018–laufend | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ SUEs, UEs von besonderem Interesse ▪ Meilensteine und Funktion der motorischen Entwicklung ▪ Beatmungsfreies Überleben |

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Endpunkte ^a |
|---|--------------------------|---|--------------|-----------------------------------|------------------------|
| <p>a. zum Teil ohne Informationen zur Einteilung in primäre und sekundäre (klinisch relevante) Endpunkte</p> <p>b. zum Zeitpunkt der einmaligen Infusion mit Onasemnogen-Abeprarvec (Tag 1)</p> <p>c. einschließlich der bekannten <i>SMN2</i> Genmodifikatormutation c.859G>C</p> <p>d. gemäß WHO Motor Developmental Milestones</p> <p>e. definiert als Abwenden des kombinierten Endpunkts bestehend aus entweder Tod oder dauerhafter Beatmung (Tracheotomie oder Bedarf einer nicht invasiven Atemunterstützung ≥ 16 Stunden/Tag für ≥ 14 konsekutive Tage in Abwesenheit einer akuten, reversiblen Krankheit, perioperative Beatmung ausgeschlossen). Dauerhafte Beatmung wird als Surrogat für den Endpunkt Tod betrachtet.</p> <p>f. Mit der Modifikation des Studienprotokolls vom September 2018 wurden keine präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens mehr in die Studie eingeschlossen. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde keine Patientin / kein Patient mit 4 Genkopien eingeschlossen. Nachträglich wurde jedoch für eine Patientin oder einen Patienten, die oder der bereits in die Studie eingeschlossen war, das Vorliegen von 4 <i>SMN2</i>-Genkopien festgestellt.</p> <p>g. Zum Studieneinschluss von Patientinnen und Patienten mit der <i>SMN2</i>-Genmodifikatormutation c.859G>C oder genmodifizierenden <i>SMN1</i>-Punktmutationen liegen diskrepante Angaben vor. In das „efficacy analysis set“ wurden diese Patientinnen und Patienten in keinem Fall eingeschlossen.</p> <p>h. kombinierter Endpunkt aus Tod und Bedarf einer permanenten Beatmung</p> <p>i. biallelische Deletion oder Punktmutation im <i>SMN1</i>-Gen</p> <p>j. gemäß Bayley Scale of Infant and Toddler Development (Version 3): aufrechtes Sitzen mit erhobenem Kopf für mindestens 30 Sekunden</p> <p>k. Fähigkeit, eigenständig Dünflüssiges zu schlucken (Schlucktest) und das Gewicht zu halten (> 3. Perzentile gemäß WHO Child Growth Standards for age and gender), ohne auf eine Gastrostomie oder eine andere mechanische oder nicht mechanische Ernährungsunterstützung angewiesen zu sein</p> <p>l. Kopf ohne Unterstützung aufrecht halten, vom Rücken zu beiden Seiten rollen, mit Unterstützung unabhängig sitzen (> 10 Sekunden; WHO), Fähigkeit zu Krabbeln, in den Stand zu ziehen, mit Unterstützung zu stehen sowie allein zu stehen, mit Unterstützung zu laufen, allein zu laufen</p> <p>m. Gemäß Bayley Scales of Infant and Toddler Development und WHO-MGRS. Dokumentiert bei Studienbeginn sowie im Rahmen der jährlichen Visiten während der initialen Beobachtungsphase.</p> <p>n. Diskrepanzen zur Population, Patientenzahl und Startdatum zwischen Angaben der EMA und FDA einerseits und im Studienregister clinicaltrials.gov (NCT04042025) andererseits. Dargestellt sind die Angaben aus den Zulassungsunterlagen.</p> <p>o. Kontrolle über den Kopf, Sitzen mit Unterstützung, Sitzen ohne Unterstützung, Sitzen mit Unterstützung für 30 Sekunden, Krabbeln auf Händen und Knien, in den Stand ziehen, mit Unterstützung stehen, mit Unterstützung gehen, alleine stehen, alleine gehen</p> <p>p. klinisch signifikante Veränderung der Ergebnisse von Lungenuntersuchungen, körperlichen Untersuchungen, Vitalzeichen, Laboruntersuchungen, Herzuntersuchungen sowie Schluckstörungen, Größen- und Gewichtsveränderung im Vergleich zu Studienbeginn, Veränderungen der Ergebnisse eines Fragebogens mit 7 Fragen in den Kategorien UE, Hospitalisierungen, Begleitmedikation, Beatmung und Unterstützung bei der Ernährung</p> <p>CHOP-INTENT: Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; FDA: Food and Drug Administration; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MGRS: Multicentre Growth Reference Study; n: Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PAES: Post Authorisation Efficacy Study; PNCR: Paediatric Neuromuscular Clinical Research; Q: Quartal; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: survival motor neuron; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> | | | | | |

Bei dem Patientenregister, das der Durchführung der Beobachtungsstudie AVXS-101-RG-001 dient, handelt es sich um das RESTORE-Register [15]. Dieses Register wird in Abschnitt 5.3.2 beschrieben.

In der nachfolgenden Tabelle 6 ist dargestellt, welche SMA-Populationen (Symptomatik, SMA-Typ, Anzahl *SMN2*-Kopien) die interventionellen Studien abdecken. In der Übersicht wurde die abgeschlossene Zulassungsstudie AVXS-101-CL-101 ergänzt, die im EPAR der EMA als abgeschlossene Studie aufgeführt wird [5]. Die zugehörigen Extensionsstudien sind nicht separat aufgeführt, da in diesen keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden.

Tabelle 6: Zuordnung der Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeprarvec (interventionelle 1-armige Studien)

| | Präsymptomatisch (≤ 3 SMN2-Kopien) | | | Symptomatisch, SMA Typ I (≤ 3 SMN2-Kopien) | | | Symptomatisch, SMA Typ II (2-3 SMN2-Kopien) | | Symptomatisch, SMA Typ III (2-3 SMN2-Kopien) | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|--|----------|--|----------|---|----------|
| | 1 Kopie | 2 Kopien | 3 Kopien | 1 Kopie | 2 Kopien | 3 Kopien | 2 Kopien | 3 Kopien | 2 Kopien | 3 Kopien |
| Studie | | CL-304 Kohorte 1 (n = 14) | CL-304 Kohorte 2 (n = 15) | | CL-101 Kohorte 2 (n = 12) ^a CL-302 (n = 33) CL-303 (n = 22) | | | | | |
| <p>Angegeben ist jeweils die Kurzform der Studienbezeichnung (z. B: CL-101 statt AVXS-101-CL-101).</p> <p>a. In die Studie CL-101 wurden insgesamt 15 Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen. 3 der 15 Patientinnen bzw. Patienten wurden in Kohorte 1 mit einer nicht zulassungskonformen Dosis behandelt.</p> | | | | | | | | | | |

Aus der Übersicht wird deutlich, dass die durchgeführten, laufenden und geplanten interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population abdecken. Die Population in den Studien umfasst überwiegend symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I und 2 *SMN2*-Kopien. Daten zu SMA Typ II oder III fehlen vollständig, ebenso Daten zu SMA Typ I mit 1 oder 3 *SMN2*-Kopien. Daten zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten werden in der laufenden Studie CL-304 untersucht, allerdings in geringer Fallzahl und ohne Einschluss von Patientinnen und Patienten mit 1 *SMN2*-Kopie. Generell ist die Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering.

Darüber hinaus wird in keiner der interventionellen Studien ein Vergleich durchgeführt, sodass diese Studien für sich allein per se keine geeignete Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen.

Die zugehörigen Extensionsstudien haben primär das Ziel, Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu untersuchen. Teilweise werden auch Daten zur motorischen bzw. allgemeinen körperlichen Entwicklung untersucht. Da in den Extensionsstudien keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden, können diese das oben beschriebene Defizit der nicht untersuchten Populationen und des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht beheben.

Insgesamt sind die abgeschlossenen und laufenden 1-armigen interventionellen Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

5.3.2 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen können [3]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die anwendungsbegleitende Datenerhebung beschrieben (Abschnitt 5.3.2.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.3.2.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3b SGB V ist in Abschnitt 5.3.2.3 beschrieben.

5.3.2.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Die Recherche nach Indikationsregistern zu SMA wurde auf den Webseiten von EnCEPP (<http://www.encepp.eu>), TREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.org>) und Orphanet (<https://www.orpha.net/>) durchgeführt (Suche in KW 32/2020). Zudem wurde eine fokussierte Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt (Suche am 29.07.2020, zugehörige Suchstrategie siehe Anhang A).

Die Suche auf der Website von EnCEPP erbrachte insgesamt 144 Treffer. Durch diese Suche wurde das SMARtCARE-Register als potenziell relevante Datenquelle identifiziert (<http://www.smartcare.de>).

Die Suche auf der Website von TREAT-NMD erbrachte 51 Treffer. Durch diese Suche wurde das TREAT-NMD SMA Global Registry unter Einbindung des Deutschen SMA-Patientenregisters am Friedrich-Baur-Institut, Klinikum der Universität München, als potenziell relevante Datenquelle identifiziert (<http://www.treat-nmd.org> bzw. <https://www.treat-nmd.de/register/index.de.html>).

Die Suche auf der Orphanet-Website erbrachte 69 Treffer. Durch diese Suche wurde ebenfalls das TREAT-NMD-Netzwerk mit dem Deutschen SMA-Patientenregister identifiziert.

Die fokussierte Literaturrecherche erbrachte 90 Treffer. Durch diese Suche wurden zum einen Publikationen zu den bereits bekannten Registern SMARtCARE (Pechmann 2019 [16]) und TREAT-NMD SMA Global Registry (Bladen 2014 [17], König 2019 [18], Verhaart 2017 [19]) identifiziert. Zum anderen wurde zusätzlich das Register RESTORE mit der zugehörigen Publikation Finkel 2020 [15] identifiziert.

Zusammenfassend wurden durch die Recherche 3 Indikationsregister identifiziert. Das Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern ist zusammenfassend in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

| Datenquelle | Identifizierte Indikationsregister mit Einschluss deutscher Zentren | Verweis |
|---|--|---|
| EnCEPP | <ul style="list-style-type: none"> ▪ SMARtCARE-Register | <ul style="list-style-type: none"> ▪ http://www.smartcare.de |
| TREAT-NMD | <ul style="list-style-type: none"> ▪ TREAT-NMD SMA Global Registry mit dem deutschen SMA-Patientenregister als Teil des TREAT-NMD-Netzwerks | <ul style="list-style-type: none"> ▪ http://www.treat-nmd.org; ▪ https://www.treat-nmd.de/register/index.de.html |
| Orphanet | <ul style="list-style-type: none"> ▪ TREAT-NMD SMA Global Registry mit dem deutschen SMA-Patientenregister als Teil des TREAT-NMD-Netzwerks | <ul style="list-style-type: none"> ▪ http://www.treat-nmd.org; ▪ https://www.treat-nmd.de/register/index.de.html |
| fokussierte Literaturrecherche in MEDLINE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ RESTORE-Register ▪ SMARtCARE-Register ▪ TREAT-NMD SMA Global Registry mit dem deutschen SMA-Patientenregister als Teil des TREAT-NMD-Netzwerks | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Finkel 2020 [15] ▪ Pechmann 2019 [16] ▪ Bladen 2014 [17], König 2019 [18], Verhaart 2017 [19] |

5.3.2.2 Charakterisierung der Register

RESTORE-Register

Das RESTORE-Register ist ein prospektives Indikationsregister für die SMA. Das Register wird vom Hersteller von Onasemnogen-Abeparvovec gesponsert, unter der Studiennummer AVXS-101-RG-001 geführt und ist Teil der Auflagen im Risk Management Plan der EMA für Onasemnogen-Abeparvovec [6]. Das RESTORE-Register ist vorrangig auf den Einschluss von Patientinnen und Patienten ausgerichtet, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden: als Ziel wird genannt, dass alle mit Onasemnogen-Abeparvovec Behandelte in das Register eingeschlossen werden sollen. Auch mit anderen Therapieoptionen behandelte Patientinnen bzw. Patienten können in das Register aufgenommen werden [15].

Die Patientinnen und Patienten sollen über eine Laufzeit von 5 Jahren rekrutiert und bis zu 15 Jahre nachbeobachtet werden. Es sollen mindestens 500 Personen rekrutiert werden. Die Rekrutierung hat im September 2018 begonnen.

SMArtCARE-Register

Das SMArtCARE-Register ist aus einer gemeinsamen Initiative von Neurologen, Neuropädiatern und Patientenorganisationen im deutschsprachigen Raum entstanden. Ziel des SMArtCARE-Registers ist es, Daten aus der Verlaufsbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA standardisiert zu erfassen [16]. Das SMArtCARE-Register wurde im Zuge der Zulassung von Nusinersen gegründet. Erfasst werden sollen nicht nur mit Nusinersen, sondern allgemein Patientinnen und Patienten mit SMA. Das Register wurde initial von der Firma Biogen unterstützt, eine Erweiterung des Sponsorings auf andere pharmazeutische Unternehmer ist geplant.

Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten hat im Juli 2018 begonnen. Es sollen mindestens 1000 Personen rekrutiert werden.

TREAT-NMD SMA Global Registry

TREAT-NMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease) ist ein globales Netzwerk von Partnerorganisationen im Bereich neuromuskulärer Erkrankungen. Das TREAT-NMD-Netzwerks wurde 2007 gegründet und wurde ursprünglich von der EU gefördert. Der Arbeitsbereich des TREAT-NMD-Netzwerks umfasst mehrere Projekte, unter anderem die Einrichtung harmonisierter internationaler Patientenregister für verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen.

Das TREAT-NMD SMA Global Registry ist ein Meta-Register, in dem die anonymisierten Daten verschiedener nationaler SMA-Register zusammengeführt werden. Für die Datenerhebung sind die jeweiligen nationalen Register verantwortlich. Das Deutsche SMA-Patientenregister am Friedrich-Baur-Institut, München, ist eines dieser nationalen Register.

Zum Zwecke der Harmonisierung wurde ein Core Dataset für SMA definiert [20]. Dieses Core Dataset wurde 2018 erweitert (V1) und in 12 Pilotregistern implementiert, derzeit wird eine weitere Änderung des Core Dataset bearbeitet (V2). Das Projekt zur Erweiterung des Core Dataset wird von der Firma Biogen finanziert, dem Zulassungsinhaber von Nusinersen [20].

5.3.2.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.3.2.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung sollten neben den in Tabelle 7 genannten öffentlich verfügbaren Informationen zusätzliche Angaben der Registerbetreiber herangezogen werden. Zu diesem Zweck wurden die jeweiligen Kontaktpersonen mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten.

Der Fragebogen bestand aus 4 Abschnitten, von denen die ersten 3 für alle 3 angefragten Register RESTORE, SMARtCARE, TREAT-NMD SMA Global Registry einheitlich waren. Im 4. Abschnitt des Fragebogens wurden spezifische Fragen zum jeweiligen Register gestellt. Die Anfrage an SMARtCARE erfolgte in deutscher Sprache, die Anfrage an TREAT-NMD und RESTORE in englischer Sprache.

Nachfolgend ist dargestellt, welche weiterführenden Informationen von den einzelnen Registerbetreibern bereitgestellt wurden. Die zugehörigen ausgefüllten Fragebogen finden sich in Anhang B.

Rückmeldung zum RESTORE-Register

Für das RESTORE-Register lag trotz Nachfrage keine Rückmeldung vor.

Rückmeldung zum SMARtCARE-Register

Für das SMARtCARE-Register wurden von den Registerbetreibern neben dem ausgefüllten Fragebogen folgende Dokumente übermittelt:

- Registerprotokoll
- Data Dictionary
- Papier Case-Report-Forms (CRFs), unausgefüllt
- Publikation zum SMARtCARE-Register (Pechmann 2019 [16])

Rückmeldung zum TREAT-NMD SMA Global Registry

Für das TREAT-NMD SMA Global Registry wurde von den Registerbetreibern der ausgefüllte Fragebogen übermittelt. Für die auf Deutschland bzw. das Deutsche SMA-Register ausgerichteten Fragen wurde dabei auf Vertreter des Deutschen SMA-Patientenregisters

verwiesen. Diese waren bereits initial und parallel zur internationalen Vertretung des TREAT-NMD SMA Global Registry kontaktiert und um entsprechende Informationen gebeten worden.

Mit E-Mail vom 06.09.2020 wurde vonseiten des Deutschen SMA-Patientenregisters u. a. mitgeteilt, dass im Register keine longitudinale Outcome-Messung enthalten sei, weshalb auf das SMARtCARE-Register als potenziell relevante Datenquelle verwiesen. Weitere Informationen zu den auf Deutschland bzw. das Deutsche SMA-Patientenregister ausgerichteten Fragen wurden trotz Nachfrage nicht vorgelegt.

5.3.2.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. In Anhang C ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für die beiden Register RESTORE und SMARtCARE dargestellt. Für das Meta-Register TREAT-NMD SMA Global Registry wurde auf eine Darstellung der Qualitätskriterien verzichtet, da diese gemäß der in Anhang B.3 dargestellten Rückmeldung von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängt und nach Aussage der Registerbetreiber des Meta-Registers von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist. Eine Darstellung der Qualitätskriterien mit Bezug zum Meta-Register ist daher nicht aussagekräftig.

In der Zusammenschau der Einschätzung zur Erfüllung der Qualitätskriterien in Verbindung mit den insgesamt vorliegenden Informationen wird deutlich, dass bei allen 3 Registern Limitationen vorliegen. Im Hinblick auf die Frage, ob das jeweilige Register die primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V darstellen kann, sind diese Limitationen jedoch unterschiedlich ausgeprägt.

Für das RESTORE-Register und das TREAT-NMD SMA Global Registry sind diese Limitationen beträchtlich. Zum einen ist daher davon auszugehen, dass die bislang in diesen Registern erfassten Daten für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (retrospektive Auswertung) in weiten Teilen nicht geeignet sind. Zum anderen wären jeweils grundlegende Änderungen an der Registerstruktur erforderlich, um die Registereignung für eine prospektive anwendungsbegleitende Datenerhebung und -auswertung gemäß § 35a SGB V herzustellen.

Die beim SMARtCARE-Register bestehenden Limitationen sind demgegenüber deutlich geringer ausgeprägt. Sie verhindern zum einen voraussichtlich nicht die grundsätzliche Verwendbarkeit der bereits erfassten Registerdaten, wobei diese nicht das gesamte Spektrum der Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung abdecken. Zum anderen betreffen die zu empfehlenden Anpassungen nicht die grundlegende Registerstruktur.

Nachfolgend wird zunächst die Einschätzung zu den Registern RESTORE und TREAT-NMD SMA Global Registry begründet. Die Limitationen des SMARtCARE-Registers finden sich im Anschluss daran.

RESTORE-Register

Für das RESTORE-Register bleiben aufgrund der begrenzten öffentlich verfügbaren Informationen sowie der fehlenden Rückmeldung der Registerbetreiber einige Punkte unklar. Davon unabhängig ergeben sich bereits aufgrund der Zielrichtung des RESTORE-Registers, der Zentrenrekrutierung und der Art der Datenerhebung beträchtliche Limitationen, sodass davon auszugehen ist, dass das RESTORE-Register in seiner derzeitigen Form keine geeignete Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V darstellt.

Zielrichtung des RESTORE-Registers

Das Register wird vom Hersteller von Onasemnogen-Abeparvovec gesponsert und ist Teil der Auflagen im Risk Management Plan der EMA für Onasemnogen-Abeparvovec [6]. Nur für Onasemnogen-Abeparvovec wird als Rekrutierungsziel angegeben, alle mit diesem Wirkstoff behandelte Patientinnen und Patienten einzuschließen, auch wenn grundsätzlich mit jeglicher Therapie behandelte Patientinnen und Patienten in das Register eingeschlossen werden können [15]. Unterschiede bei der Vollzähligkeit der erfassten Patientinnen bzw. Patienten zwischen Onasemnogen-Abeparvovec einerseits und Nusinersen andererseits, verbunden mit einem kaum auflösbaren Selektionsbias, sind daher wahrscheinlich. Zwar wird in Finkel 2020 angegeben, dass alle mit SMA diagnostizierten Patientinnen und Patienten konsekutiv in das Register aufgenommen werden sollen, um Selektionsbias zu verringern. Wie dies allerdings angesichts der Art der Einbindung internationaler Register in Verbindung mit dem Verzicht auf etwaige Vorgaben gelingen soll (siehe unten unter „Rekrutierung der Zentren“), bleibt unklar. Angaben hierzu finden sich in Finkel 2020 sowie im Studienregistereintrag zu RESTORE ebensowenig wie Angaben zur aktuellen Rekrutierungsrate für die verschiedenen Therapieoptionen.

Auch die Erhebung spezifischer unerwünschter Ereignisse umfasst gemäß Finkel 2020 vorrangig die als (potenzielle) Sicherheitsrisiken von Onasemnogen-Abeparvovec identifizierten Ereignisse, nämlich Thrombozytopenien, Hepatotoxizität und kardiale Ereignisse.

Rekrutierung der Zentren

Die Datenerhebung soll zum einen in *de novo* Zentren erfolgen, zum anderen ist geplant, Daten oder Auswertungen aus bereits bestehenden Registern zu erhalten, darunter auch das SMARtCARE-Register und das TREAT-NMD SMA Global Registry. Ausweislich der Rückmeldungen zu diesen beiden Registern wurde jedoch für beide Register mehr als 2 Jahre nach Gründung des RESTORE-Registers noch keine Übermittlung von Auswertungen vereinbart, und die Übermittlung von Individualdaten wird offensichtlich für beide Register grundsätzlich nicht möglich sein (siehe Anhang B).

Laut Eintrag im Studienregister clinicaltrials.gov wurden bislang keine *de novo* Zentren in Deutschland rekrutiert, sondern fast ausschließlich Zentren in den USA [10]. Gemäß einer

internationalen Analyse bestehen zwischen den verschiedenen Ländern relevante Unterschiede in der Versorgung von SMA-Patientinnen und Patienten [17]. Dies gilt auch für den Vergleich von Ländern mit einem höher entwickelten Gesundheitssystem. Es bleibt daher derzeit offen, ob sich aus dem RESTORE-Register überhaupt Aussagen für den deutschen Versorgungskontext ableiten lassen werden.

Datenerhebung

Die in Finkel 2020 enthaltene Liste der in RESTORE verwendeten Registervariablen ist umfangreich. Sie erscheint mit Ausnahme der oben beschriebenen Defizite im Bereich der Erhebung spezifischer unerwünschter Ereignisse für eine Registerstudie im Bereich SMA ausreichend, vorbehaltlich einer genauen Prüfung anhand eines Registerprotokolls. Die genannten Registervariablen sind jedoch offenbar nur für die *de novo* Zentren verbindlich. Sofern Daten bzw. Zentren anderer Register in das RESTORE-Register eingebunden werden (entweder als Auswertungen innerhalb der Register oder durch Bereitstellung der Individualdaten), ist offenbar vonseiten des RESTORE-Registers nicht vorgesehen, den Umfang der Datenerhebung insgesamt zu vereinheitlichen, sondern es soll auf den Datenbestand der jeweiligen Register zurückgegriffen werden. Es ist nicht ersichtlich, ob und wenn ja, welche Maßnahmen zur Gewährleistung der Vollständigkeit und Richtigkeit der aus anderen Registern erhaltenen Daten unternommen werden.

Auch für die *de novo* Zentren ist in weiten Teilen nicht gewährleistet, dass die erhobenen Daten für eine vergleichende Analyse von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen geeignet sein werden, und zwar unabhängig von dem unter „Zielrichtung des RESTORE-Registers“ beschriebenen Problem der Patientenselektion. Denn es ist nicht ersichtlich, dass Ergebnisse zu relevanten Endpunkten für die verschiedenen Patientinnen und Patienten einerseits und für die verschiedenen Therapieoptionen andererseits in ähnlicher Häufigkeit und zu vergleichbaren Zeitpunkten erhoben werden. Im Gegenteil lässt sich aus Finkel 2020 ableiten, dass die Zentren allein gemäß ihrer jeweiligen lokalen Praxis Daten erheben und es keinen Standard für Visiten, Tests oder Untersuchungen gibt. Schließlich wird in Finkel 2020 als Limitation für das RESTORE-Register der Verzicht auf ein standardisiertes Training für die involvierten neuromuskulären Therapeuten und allgemein das Fehlen einer Standardisierung der ärztlichen Untersuchung angegeben.

Insgesamt ist die Datenerhebung im RESTORE-Register in ihrer jetzigen Form nicht mit der Durchführung einer Registerstudie zum Zwecke der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a SGB V (vergleichende Registerstudie zwischen Onasemnogen Abeparvovec und der zweckmäßigen Vergleichstherapie) vereinbar.

TREAT-NMD SMA Global Registry mit dem Deutschen SMA-Patientenregister

Derzeitiger Stand

Für das TREAT-NMD SMA Global Registry lässt sich die Frage der Eignung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nicht pauschal beantworten. Die in diesem Meta-

Register verbundenen nationalen Register sind jeweils für die Datenerhebung selbst verantwortlich. Entsprechend gibt es auch kein gemeinsames Registerprotokoll, sondern es wird auf die verschiedenen Registerprotokolle der beteiligten Register verwiesen (siehe Anhang B.3). Schulungen, Audits, Plausibilitätsprüfungen der Daten etc. liegen ebenfalls derzeit im Verantwortungsbereich der nationalen Register. Das Deutsche SMA-Patientenregister am Friedrich-Baur-Institut, München, erhebt nach eigener Auskunft keine Longitudinaldaten und ist daher prinzipiell als Plattform für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung in der derzeitigen Form ungeeignet.

Art und Umfang der Datenerhebung sowie allgemein die Datenqualität sind in dem Meta-Register TREAT-NMD SMA Globyl Registry nach Auskunft der Betreiber des Meta-Registers absehbar heterogen. Dies kann jedoch mangels Zugriff auf Individualdaten derzeit von den Betreibern des Meta-Registers nicht im Detail geprüft und damit auch nicht registerindividuell adressiert werden. Temporäre Erweiterungen des Datensatzes für spezifische Registerstudien sind zwar grundsätzlich möglich, deren Einbindung liegt jedoch ebenfalls in der Verantwortung der nationalen Register.

Als Meta-Register mit heterogenem Datenbestand und heterogener Datenqualität ohne geeignetes deutsches Teilregister kommt das TREAT-NMD SMA Global Registry derzeit insgesamt nicht als Primärdatenquelle infrage.

Zukünftige Planung

Zur Harmonisierung und zur Vorbereitung auf zukünftige vergleichende Registerstudien soll das bestehende Core Dataset der SMA-Register im TREAT NMD Netzwerk in Iterationsstufen erweitert werden. Zudem soll eine gemeinsame optionale Registerplattform eingerichtet werden (siehe Anhang B.3). Die 1. Version (V1) des erweiterten Core Dataset aus 2018 wurde in 12 Pilotzentren getestet. Die 2. Version (V2) soll noch in 2020 verabschiedet werden. Es ist geplant, die gemeinsame optionale Registerplattform, die auch standardisierte Plausibilitätsprüfungen enthalten soll, im Sommer 2021 zu implementieren.

Inwieweit einzelne landesspezifische Register des TREAT-NMD-Netzwerks, insbesondere solche, die als Pilotzentren V1 des Core Dataset bereits implementiert haben und V2 zeitnah implementieren werden, die anwendungsbegleitende Datenerhebung ergänzen können, bleibt derzeit offen und kann für die Planung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch zunächst offenbleiben. Für die einzelnen nationalen Register wäre ihre Eignung (unter der Annahme der ausreichenden Ähnlichkeit der jeweiligen Versorgung mit der in Deutschland) jeweils zu prüfen. Die Voraussetzungen für die Einbindung einzelner Register, einschließlich der in das TREAT-NMD Netzwerk eingebundenen Register, sind in 5.4.1.2 beschrieben.

SMartCARE-Register

Das SMartCARE-Register erscheint auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V geeignet zu sein. Die Datenerhebung erfolgt zum Großteil in deutschen Zentren, die Datenerhebung ist umfassend

und erfolgt für die Verlaufsbeobachtungen zu einheitlichen Zeitpunkten. Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult.

In das Register wurden bis Ende August 2020 ca. 750 Patientinnen und Patienten aufgenommen (siehe Anhang B.2). Der im Registerprotokoll genannte Zielwert von 1000 Patientinnen bzw. Patienten stellt nach telefonischer Auskunft der Registerbetreiber keine Obergrenze dar, sondern kann in Abhängigkeit von den Anforderungen an das Register und damit im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erweitert werden.

Auch für das SMArtCARE-Register bestehen jedoch Limitationen, die im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beachtet bzw. behoben werden sollten:

Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Bislang ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Bestandteil der Datenerhebung im SMArtCARE-Registers. Eine entsprechende Erweiterung ist jedoch prinzipiell möglich und soll nach Auskunft der Registerbetreiber durch eine technische Erweiterung unterstützt werden (Direkteingabe durch Patientinnen und Patienten, siehe auch Anhang B.2). Allerdings wird für die bereits vorhandenen Datensätze eine nachträgliche Ergänzung ohne Konsequenz bleiben, da nicht davon auszugehen ist, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den beteiligten Zentren seit 2018 systematisch erhoben wurde. Retrospektive Auswertungen sind zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher auf Basis des SMArtCARE-Registers derzeit nicht möglich.

Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne SMA-spezifische medikamentöse Therapie

Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III kommt im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes neben Nusinersen auch BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Obwohl das SMArtCARE-Register grundsätzlich für den Einschluss aller SMA-Patientinnen und Patienten offen ist, fällt auf, dass laut Angaben im Fragebogen der Registerbetreiber mit BSC behandelte Patientinnen bzw. Patienten im SMArtCARE-Register nicht vertreten sind (siehe Anhang B.2). In einem Telefonat zur Klärung dieser Diskrepanz wurde von den Registerbetreibern angegeben, dass „ca. 20 bis 30“ solche Patientinnen bzw. Patienten im SMArtCARE-Register vertreten sind. Die Bereitschaft zur Teilnahme am SMArtCARE-Register sei jedoch bei den nicht mit Nusinersen oder Onasemnogen Abeparvovec Behandelten gering. Das SMArtCARE-Register ist demnach für einen retrospektiven Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit BSC derzeit kaum geeignet. Für eine prospektive Erhebung wären Rekrutierungsanstrengungen zur verstärkten Einbindung solcher Patientinnen und Patienten erforderlich.

Source Data Verification

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im SMArtCARE-Register derzeit insbesondere die Standardisierung der Erhebung, die Schulung der in den Zentren verantwortlichen Personen, Plausibilitätsprüfungen bei der Dateneingabe und Querys bei Auffälligkeiten eingesetzt. Dies

stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [3].

Audits zur Feststellung und Beschreibung der Qualität der einzelnen Daten (Richtigkeit und Vollständigkeit) durch Abgleich mit den Quelldaten (Source Data Verification) wurden bislang nicht durchgeführt, „weil dafür kein Budget zur Verfügung steht“ (siehe Anhang B.2).

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze sinnvoll [3]. Die Überprüfung kann sich auf die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Protokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

Potenzielle Confounder

Im SMARtCARE-Register werden verschiedene Informationen erhoben, die potenziell für die Adjustierung für Confounder verwendet werden können. Dazu gehören u. a. Komorbiditäten, die *SMN2*-Kopienzahl, Alter bei Symptombeginn (für symptomatische Patientinnen und Patienten) und die Krankheitsdauer. Welche Confounder für die Fragestellungen im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebungen relevant sind, wäre vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten zu klären [3]. Falls die so identifizierten potenziellen Confounder im Datensatz nicht vollständig enthalten sind, wären abhängig von der Bedeutung der fehlenden potenziellen Confounder retrospektive Auswertungen mit den bestehenden Datensätzen ggf. nicht sinnvoll. Für die prospektive Datenerhebung sollten zusätzlich identifizierte relevante Confounder ergänzt werden.

Speziell sei an dieser Stelle auf die derzeitige Erhebung der Komorbiditäten mittels ICD-10-Codierung verwiesen. Es erscheint sinnvoll, inhaltlich und auch mittels source data verification zu prüfen, ob diese Codierung im vorliegenden Anwendungsgebiet der SMA für die Beschreibung der Komorbiditäten ausreichend detailliert ist, oder ob das Ziel einer vollständigen und richtigen Abbildung der relevanten potenziellen Confounder durch eine spezifische Erhebung einzelner, besonders relevanter Komorbiditäten besser gewährleistet werden könnte.

5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V

5.4.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.4.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird deutlich, dass die Erhebung vergleichender Daten notwendig ist. Der Nutzen und Schaden von Onasemnogen-

Abeparvovec soll abhängig von der Patientenpopulation mit dem von Nusinersen bzw. dem einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC untersucht werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung kommen dafür folgende Studiendesigns infrage [3]:

- nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder
- der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle)

Die folgenden Abschnitte diskutieren die Möglichkeiten dieser beiden Studiendesigns für die Nutzenbewertung von Onasemnogen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle)

Für die vorliegenden Fragestellungen ist zu diskutieren, ob der notwendige Vergleich mit Nusinersen unter Verwendung von Nusinersen-Armen bereits verfügbarer Studien mit diesem Arzneimittel durchgeführt werden kann (historische Kontrolle).

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit dem Problem der potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden. Das Problem entsteht z. B. durch eine ggf. unterschiedliche Qualität der Datenerhebung oder eine unterschiedliche Definition von Datenpunkten. In der vorliegenden Indikation gibt es z. B. verschiedene Definitionen einer dauerhaften Beatmung.

Die verfügbaren Nusinersen-Arme abgeschlossener Studien stammen primär aus interventionellen Studien, in denen der Behandlungsablauf durch dezidierte Protokolle vorgegeben war (siehe Tabelle 8). Eine potenzielle anwendungsbegleitende Datenerhebung des Onasemnogen-Arms würde voraussichtlich weniger Vorgaben machen und daher zu heterogeneren Behandlungsabläufen führen. Diese Unterschiede lassen sich kaum durch eine Adjustierung in der Auswertung kontrollieren.

Bei historischen Kontrollen kommt hinzu, dass sich die Patientenpopulationen aufgrund geänderter Untersuchungs- und Behandlungsmethoden von denen der prospektiv mit dem neuen Arzneimittel behandelten Populationen unterscheiden können. Im Fall der SMA wäre der sehr frühe Behandlungsbeginn nach einem Neugeborenen-Screening ein Beispiel für eine relevante Änderung, die einen Einfluss auf Charakteristika der Patientenpopulation hat.

Eine weitere Herausforderung dieses Studiendesigns liegt in der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten der Nusinersen-Arme bereits abgeschlossener Studien. Für Auswertungen nicht randomisierter Studien für die Nutzenbewertung sind regelhaft nur Verfahren zur Confounderadjustierung sinnvoll, die unter Verwendung individueller Patientendaten durchgeführt werden. Die systematische Verfügbarkeit dieser Daten für die Analyse ist unklar.

Unabhängig von diesen methodischen Überlegungen ist zu prüfen, ob die potenziell verfügbaren Nusinersen-Arme abgeschlossener Studien relevante Patientengruppen, sowie eine ausreichende Patientenzahl und Beobachtungsdauer aufweisen, um die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung beantworten zu können. Für einen Überblick über potenziell relevante Studien wurde eine orientierende Recherche nach Studien mit Nusinersen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Register durchgeführt (Recherchedatum 16.09.2020 bzw. 23.09.2020). Insgesamt wurden 24 Studien identifiziert, die in Anhang D charakterisiert werden).

Bei der Identifikation von Studienarmen, die sich potenziell für einen Vergleich mit Onasemnogen-Abeparvovec eignen würden, wurden laufende und geplante Beobachtungsstudien in Registern nicht berücksichtigt, da die Eignung von Registern separat bewertet wird (siehe Abschnitt 5.3.2).

Die Bewertung der verfügbaren Nusinersenstudien ergibt, dass für einen nicht randomisierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ausschließlich die Studien des Nusinersen-Entwicklungsprogramms des pU zur Verfügung stehen (siehe Anhang D). Die folgende Tabelle ordnet die verfügbaren Studienarme den Patientengruppen zu, die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung potenziell relevant sind. Es handelt sich um insgesamt 6 Studien exklusive der Extensionsstudie SHINE, die keine zusätzlichen Patientinnen bzw. Patienten rekrutiert.

Tabelle 8: Zuordnung verfügbarer Nusinersen-Studienarme zu den relevanten Patientengruppen

| | Präsymptomatisch (≤ 3 Kopien) | | | Symptomatisch, Typ I (≤ 3 Kopien) | | | Symptomatisch, Typ II (≤ 3 Kopien) | | Symptomatisch, Typ III (≤ 3 Kopien) | |
|--|-------------------------------|---------------------------|----------|-----------------------------------|--|----------|------------------------------------|--|-------------------------------------|----------|
| | 1 Kopie | 2 Kopien | 3 Kopien | 1 Kopie | 2 Kopien | 3 Kopien | 2 Kopien | 3 Kopien | 2 Kopien | 3 Kopien |
| Studie | | | | | CS3B (ENDEAR) n = 80 CS3A n = 16 (80 % mit 2 Kopien) | | | CS4 (CHERISH) n = 84 (88 % mit 3 Kopien) | | |
| | | SM201 (NURTURE) n = 25 | | | | | | | | |
| <p>Studie SM203 (DEVOTE): 1 Arm mit zugelassener Dosierung, Anzahl und Charakteristika der potenziell relevanten Patientinnen und Patienten unklar Studie SM201 (EMBRACE): 21 behandelte Patientinnen und Patienten (Verteilung auf die verschiedenen Patientengruppen unklar); Kinder mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) ohne SMA-Symptome bei Geburt oder innerhalb der ersten Lebenswoche und ohne permanente Atemunterstützung Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate mit 3 SMN2-Kopien oder Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate mit einem Alter zu Screening von > 7 Monate mit 2 SMN2-Kopien oder Symptombeginn im Alter > 6 Monate mit einem Alter zu Screening von ≤ 18 Monate mit 2 oder 3 SMN2-Kopien</p> | | | | | | | | | | |

Die Übersicht in Tabelle 8 macht deutlich, dass die bereits verfügbaren Nusinersen-Studienarme lediglich einen Teil der relevanten Patientengruppen abdecken und darüber hinaus die Zahl der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering ist. Aufgrund der oben beschriebenen methodischen Erwägungen und wegen der begrenzten Daten zu Nusinersen ist der nicht randomisierte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien kein sinnvoller Ansatz für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Onasemnogen im Vergleich zu Nusinersen. Vielmehr ist es notwendig, auch für Nusinersen prospektiv Daten für diesen Vergleich zu erheben.

Nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle)

Der nicht randomisierte Vergleich von Onasemnogen mit Nusinersen bzw. mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) vermeidet die methodischen Schwierigkeiten, die im vorangehenden Abschnitt für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien genannt wurden.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten die oben genannten zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren vermieden werden. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec wird deshalb unter den Vorgaben von § 35a, Abs. 3 SGB V eine Studie mit einem nicht randomisierten Vergleich mit paralleler Kontrolle empfohlen.

5.4.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das SMARtCARE-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2). Die beschriebenen Limitationen (Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Einschluss von mit BSC behandelten Patientinnen und Patienten, source data verification, Erfassung potenzieller Confounder) sollten bei der Planung entsprechend berücksichtigt werden, stehen der Eignung des SMARtCARE-Registers als primäre Datenquelle aber nicht grundsätzlich entgegen.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sein.

Ob die im jeweiligen Register erhobenen Daten den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen, sollte durch Abgleich der im Protokoll zur Registerstudie formulierten Anforderungen mit dem jeweiligen Registerprotokoll geprüft werden. Es sollte zudem anhand der allgemeinen Qualitätskriterien für Register (siehe [3]) geprüft werden, ob durch entsprechende Schritte wie z. B. Schulung, Plausibilisierung und Querys das Ziel einer hohen Datenqualität im Register unterstützt wird. Wenn möglich sollte auch eine source data verification analog des für das SMARtCARE-Register vorgeschlagenen Verfahrens (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2), durchgeführt werden, ggf. mit kleinerem Stichprobenumfang.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [21]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Onasemnogen-Abeparvovec) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Mealstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [22].

Übertragbarkeit

Die Analyse von Bladen 2014 hat gezeigt, dass zwischen verschiedenen Ländern relevante Unterschiede in der Versorgung von SMA-Patientinnen und Patienten bestehen [17]. Dies gilt auch für den Vergleich von Ländern mit einem höher entwickelten Gesundheitssystem. Im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheinen diese Unterschiede aufgrund der Schwere der Erkrankung und der damit verbundenen multimodalen Therapieansätze besonders relevant. Zu nennen sind hier insbesondere Standards für und Verfügbarkeit von nichtmedikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv), Verfügbarkeit von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec sowie deren qualitätsgesicherte Anwendung.

Es wäre daher sinnvoll, im Protokoll zur Registerstudie grundsätzliche Anforderungen an die Versorgung der SMA-Patientinnen und Patienten zu beschreiben, abgeleitet aus dem in Deutschland bestehenden Versorgungsstandard. Bei erheblichen Unterschieden zwischen

diesen Anforderungen und dem Versorgungsstandard in einem anderen Land sollten Registerdaten des anderen Landes nicht herangezogen werden, bei graduellen Abweichungen könnte dies ggf. endpunktbezogen entschieden werden.

Die geplante Maßnahme des G-BA zur Qualitätssicherung nach § 136a Abs. 5 SGB V für Onasemnogen-Abeparvovec wird wichtige Aspekte des Versorgungsstandards in Deutschland benennen [4]. Nach dem Beschluss des G-BA über diese Maßnahme sollte diese daher bei der Beschreibung des Versorgungsstandards berücksichtigt werden.

5.4.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation wie z. B. die erreichbare motorische Entwicklung oder die individuelle Nachhaltigkeit eines Therapieergebnisses beurteilt werden können. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderungen an diese beiden Faktoren (patientenbezogene Beobachtungsdauer und Gesamtdauer / Fallzahl) unterscheiden sich für die verschiedenen Fragen, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden sollen. So kann die Frage, welcher Stand der motorischen Entwicklung unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit dieses Entwicklungsstands zwischen den Therapiealternativen unterscheidet. Nicht zuletzt unterscheidet sich der Stellenwert bestimmter Endpunkte für die verschiedenen Patientengruppen, so ist z. B. der Endpunkt zur Mortalität und dauerhaften Beatmung für die Patientinnen und Patienten mit Typ I SMA von größerer Bedeutung als für die mit Typ III SMA. Für eine hinreichend sichere Quantifizierung des Zusatznutzens sollte deshalb die notwendige Dauer der Datenerhebung unter Berücksichtigung der verschiedenen Patientengruppen sowie für verschiedene Endpunkte betrachtet werden.

Im Folgenden werden Überlegungen zur Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auf Basis von Endpunkten zur motorischen Entwicklung und zur Mortalität / dauerhaften Beatmung vorgestellt. Da aktuell sehr wenige Daten zu Therapieergebnissen mit Onasemnogen-Abeparvovec vorliegen, kann die Relevanz der verschiedenen Szenarien ggf. erst im Lauf der regelmäßigen Überprüfungen der gewonnenen Daten durch den G-BA beurteilt werden.

Beurteilung der motorischen Entwicklung

In den Zulassungsstudien wurde sowohl für Onasemnogen-Abeparvovec als auch für Nusinersen eine Verbesserung der motorischen Entwicklung unter Behandlung beschrieben. Im vorliegenden Krankheitsbild ist für den geplanten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen die Ausprägung der motorischen Entwicklung deshalb von besonderer Bedeutung. Die EMA führt aus, dass in der für die Zulassung als pivotal eingeschätzten Onasemnogen-Abeparvovec-Studie CL-303 zu Studienende (Alter der 22 Patientinnen und Patienten; 18 Monaten) 85 % eine Kontrolle des Kopfes, 59 % das Drehen aus der Rückenlage und 64 % ein Sitzen ohne Unterstützung erreichen [5]. Es bleibt unklar, ob und wie viele der Patientinnen und Patienten weitere motorische Meilensteine erreichen können und wie lange der erreichten Meilensteine erhalten bleiben.

Die WHO beschreibt die motorische Entwicklung von Säuglingen mit 6 Meilensteinen, die von gesunden Kindern in etwa 18 Monaten durchlaufen werden (sitzen ohne Unterstützung bis laufen ohne Unterstützung [23]). Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Therapieergebnisse von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen erscheint die Beobachtung von Patientinnen und Patienten in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec bis zu einem Alter von mindestens 36 Monaten sinnvoll, um zu untersuchen, wie weit die motorische Entwicklung von Patientinnen und Patienten mit SMA unter einer Behandlung fortschreiten kann.

Darüber hinaus ist relevant, wie lange der erreichte Entwicklungsstand erhalten bleibt, d. h. wie nachhaltig das Therapieergebnis ist. Zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der erreichten motorischen Entwicklung wird eine Beobachtung bis zum Ende des 5. Lebensjahres vorgeschlagen (Monat 60).

Mortalität und dauerhafte Beatmung

Für Patientinnen und Patienten mit einer schweren Ausprägung der Erkrankung ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und dauerhafter Beatmung besonders relevant. Die Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die Untersuchung eines potenziellen Zusatznutzens einer der Therapiealternativen auf Basis dieses Endpunkts ergibt sich aus der notwendigen Zahl von Ereignissen für eine hinreichend sichere Effektschätzung; diese wiederum hängt ab vom Ereignisrisiko, das sich für die verschiedenen Patientenpopulationen unterscheidet. Eine Annäherung an die notwendige Zahl von Ereignissen auf Basis der verfügbaren Daten aus Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen wird unten beschrieben.

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die anwendungsbegleitende Datenerhebung die Erfüllung

der umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5–10 [24]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2–5 für das relative Risiko (bzw. 0,2–0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Zur Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung für einen Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen unter Nutzung der Ergebnisse folgender Studien vorgenommen:

- der Nusinersen-Studie ENDEAR mit einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis unter Nusinersen am Studienende (mit Studiendauer Median, min–max: 280, 6–442 Tage): $n = 31/80$ (39 %) und der
- Onasemnogen-Abeparvovecstudie CL-303 mit einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis unter Nusinersen am Studienende (mit Studiendauer > 10,5 Monate nach Behandlungsbeginn): $n = 2/22$ (9,1 %)

Unter der Annahme qualitativ sehr hochwertiger Daten und ausgehend von einer notwendigen Mindesteffektstärke von etwa 0,5 ergeben sich folgende Szenarien:

- Annahmen (für Anwendung des Cox-Modells bei verschobener Nullhypothese)
 - Signifikanzniveau 5 %, Power 80 %, 2-seitiger Test
 - Exponentialverteilung, Zensierung nur bei Studienende
 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis in der Kontrollgruppe (Nusinersen) nach 280 Tagen: 40 %; erwarteter Effekt $HR = 0,25$
- Fallzahlszenarien
 - Szenario 1 – Berechnung auf Basis einer Nachbeobachtung von 280 Tagen
 - Szenario 1a) obere Grenze des 95 % KI $< 0,5$: Fallzahl $2 \times 126 = 252$ Patientinnen und Patienten (66 Ereignisse)
 - Szenario 1b) obere Grenze des 95 % KI $< 0,4$: Fallzahl $2 \times 274 = 548$ Patientinnen und Patienten (142 Ereignisse)

- Szenario 2 – Berechnung auf Basis einer Nachbeobachtung von 36 Monaten unter Fortschreibung der Daten aus den Studien ENDEAR (d. h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis in der Kontrollgruppe [Nusinersen] nach 1080 Tagen 86,1 %)
 - Szenario 2a) obere Grenze des 95 % KI < 0,5: Fallzahl $2 \times 53 = 106$ Patientinnen und Patienten (66 Ereignisse)
 - Szenario 2b) obere Grenze des 95 % KI < 0,4: Fallzahl $2 \times 114 = 228$ Patientinnen und Patienten (142 Ereignisse)

Abhängig von der Dauer der Beobachtung und der angestrebten Sicherheit des Effekts liegt die Zahl der einzuschließenden Patientinnen und Patienten zur Untersuchung des Endpunkts Mortalität / dauerhafte Beatmung zwischen 100 und 600 (zur Beobachtung von etwa 60–150 Ereignissen).

Da der Endpunkt Mortalität und dauerhafter Beatmung primär für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I relevant ist, müsste die notwendige Fallzahl in dieser Teilpopulation erreicht werden. Für Patientinnen und Patienten mit geringerem Schweregrad der Erkrankung ist dagegen primär die motorische Entwicklung relevant. Für eine Fallzahlschätzung auf Basis von Endpunkten der motorischen Entwicklung (z. B. zum Erreichen der verschiedenen WHO Meilensteine der motorischen Entwicklung nach 36 Monaten) liegen keine ausreichenden Daten vor. Zusammenfassend kann deshalb zunächst nur eine Größenordnung für eine Fallzahl der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorgeschlagen werden. Ausgehend von den oben beschriebenen Überlegungen, wird deshalb der Einschluss und die Beobachtung von ca. 500 Patientinnen und Patienten vorgeschlagen. Die Aussagekraft der für diese Fallzahl erhobenen Daten wird auch von der Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsgruppen abhängen. Wegen der hohen Unsicherheit der Abschätzung einer adäquaten Fallzahl wird eine Überprüfung der Annahmen im Verlauf der Datenerhebung empfohlen, sodass bei Bedarf die Fallzahl angepasst werden kann. Die dafür notwendigen Verfahren sind im Studienprotokoll zu beschreiben. Bei dieser Überprüfung der Fallzahl sollten auch weitere Faktoren, wie z. B. die notwendigen Fallzahlen für die geplanten Adjustierungsverfahren oder das Ausscheiden von Patientinnen und Patienten aus der Beobachtung berücksichtigt werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO in Abschnitt 5.2), der zu beobachtenden Fallzahl (Empfehlung: ca. 500 Patientinnen und Patienten) und der empfohlenen Beobachtungsdauer (Empfehlung: 36 Monate für die Beurteilung der motorischen Entwicklung, 60 Monate für die Nachhaltigkeit der Therapieeffekte).

5.4.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [3].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [25]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird, und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [26-28],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen, und
- fundiert z. B. anhand wissenschaftliche Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind. Wie in Abschnitt 5.3.2.3.2 zu den Limitationen des SMARtCARE-Registers beschrieben, sollten die für die Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung relevanten Confounder vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3].

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [29], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [30]. Aufgrund der in Abschnitt 5.4.2 beschriebenen Fallzahlplanung und der dort zugrunde gelegten Ereignisrate kann voraussichtlich davon ausgegangen werden, dass diese Anforderung mit der dort beschriebenen Fallzahl für die Registerstudie erfüllt wird. Dies sollte allerdings bei der Erstellung des Protokolls und des SAP verifiziert werden.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Onasemnogen-Abeparvovec als auch für Nusinersen umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben, und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [31]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des

Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.

Berücksichtigung „historischer“ Daten zu Nusinersen

Nusinersen wurde einige Jahre vor Onasemnogen-Abeparvovec zugelassen. Bis zur Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec stand von den in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu betrachtenden Wirkstoffen daher nur Nusinersen zur Verfügung. Es ist offen, ob Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen behandelt wurden, im Falle einer früheren Verfügbarkeit von Onasemnogen-Abeparvovec eher mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden wären.

Sofern die vor Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec erhobenen Daten zu Nusinersen aufgrund der Datenverfügbarkeit und -qualität grundsätzlich verwendbar sind (siehe hierzu Ausführungen zum SMArtCARE-Register in Abschnitt 5.3.2.3.2), erscheint es sinnvoll, Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung solcher Daten zu Nusinersen durchzuführen. Daraus könnten sich ggf. auch Hinweise ableiten lassen, welche Kriterien die Wahl zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen beeinflussen.

BSC als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragestellung 2 (SMA Typ III)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellung 2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (SMA Typ III) ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC. Sollte in Deutschland ein allgemeines Neugeborenen-Screening auf SMA eingeführt werden, ist davon auszugehen, dass die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe zur gezielten SMA-Therapie zunehmend bereits präsymptomatisch eingesetzt werden. Damit verbunden wäre eine abnehmende Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III, die nicht mit solchen Wirkstoffen, sondern mit BSC behandelt wurden oder werden. Es erscheint daher sinnvoll, dass der Vergleich mit BSC auch für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III nicht im Fokus der anwendungsbegleitenden Datenerhebung steht. Es wird daher empfohlen, Auswertungen zur Fragestellung 2 primär zum Vergleich mit Nusinersen und daher sowohl mit als auch ohne Einschluss der mit BSC behandelten Patientinnen und Patienten durchzuführen.

Zwischenanalysen

Bei der SMA handelt es sich aus mehreren Gründen aktuell um ein sehr dynamisches Therapiegebiet. Dazu gehört die erst kürzlich erfolgte Zulassung zielgerichteter Therapien, aber auch die nationale und internationale Diskussion über die Einführung eines Neugeborenen-Screenings der SMA. Letztere wird potenziell den Therapiebeginn deutlich vorverlagern. Und potenziell wird aufgrund des längeren Überlebens der Kinder die motorische Entwicklung bei der vergleichenden Betrachtung von Therapieoptionen einen noch größeren Stellenwert erhalten. Wie in den vorhergehenden Abschnitten in Tabelle 6 und Tabelle 8 gezeigt, ist zudem das Wissen um die Effekte von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen begrenzt.

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bedeutet dies, dass diese auf eine wesentlich veränderte Erkenntnislage reagieren sollte. Dazu könnten insbesondere eine Anpassung der notwendigen Fallzahl oder eine Anpassung der notwendigen Beobachtungsdauer gehören.

Es wird daher empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende anwendungsbegleitende Datenerhebung, z. B. hinsichtlich Fallzahl und Beobachtungsdauer, zu diskutieren.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.4.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt 5.4.3 beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Diskussion

Das vorliegende Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Onasemnogen-Abeparvovec wurde im Rahmen des ersten Verfahrens zur Umsetzung von § 35a SGB V im G-BA erstellt. Es bildet die Fragestellung in 2 PICOs ab und enthält Empfehlungen zu Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, zur Methodik und zur Auswertung der Daten aus der Erhebung.

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec, die sich aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Dabei ist das Ziel, zu klären, inwieweit die Fragestellung der Datenerhebung (auch kurzfristig) mithilfe dieser Studien beantwortet werden kann. Im vorliegenden Fall hat diese Überprüfung ergeben, dass die beauftragten Studien nicht geeignet sind, die Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren (siehe Abschnitt 5.3.1). Ursache dafür ist vermutlich die unterschiedliche Fragestellung von Zulassung und Nutzenbewertung. Bei dieser Einschätzung ist zu berücksichtigen, dass die Angaben zu dem von den Zulassungsbehörden beauftragten Register nicht ausreichend waren, um die für die Zulassungsbehörden erhobenen Daten zu beurteilen. Die in der Literatur verfügbare Information zu diesem Register (RESTORE [15]), legt allerdings nahe, dass die Daten aus dem Register die Fragestellungen der Nutzenbewertung in der derzeit geplanten Form nicht ausreichend adressieren können (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2).

Ein wichtiges Instrument für anwendungsbegleitende Datenerhebungen sind Indikationsregister, in denen die Datenerhebung als Registerstudie durchgeführt werden kann. Damit die erhobenen Daten in einer Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens beitragen können, müssen die Register und die erhobenen Daten bestimmte Qualitätskriterien erfüllen [3]. Die Identifizierung und Bewertung vorhandener SMA-Register ist deshalb ein wichtiger Bestandteil dieses Berichts. Nach der Identifizierung von potenziell relevanten Registern wurde Kontakt mit den Registerbetreibern aufgenommen, um detaillierte Informationen für die Bewertung der Register abzufragen. Diese Informationen wurden von den Betreibern des TREAT-NMD SMA Registers und des SMARtCARE-Registers bereitgestellt. Diese Informationen haben wesentlich zur Bewertung der Register beigetragen. Es ist deshalb bedauerlich, dass die Verantwortlichen für das RESTORE Register trotz Nachfrage die angefragten Informationen zu dem Register nicht zur Verfügung gestellt haben. Gemäß Angaben in ClinicalTrials.gov lag die Verantwortung bis zum 15.09.2020 bei UBC/AveXis, ab dem 16.09.2020 bei Novartis Gene Therapies [10]. Diese Informationslücke konnte auch nicht aus öffentlich verfügbaren Unterlagen geschlossen werden, da für das RESTORE-Register auch 2 Jahre nach Beginn der Studie (Studienbeginn laut ClinicalTrials.gov September 2018 [10]) kein Registerprotokoll öffentlich verfügbar ist.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird im Idealfall aus einer Fallzahlschätzung abgeleitet. Im vorliegenden Fall kann die notwendige Fallzahl nur

näherungsweise angegeben werden, weil robuste Daten fehlen, die die Grundlage für eine Fallzahlschätzung bilden könnten. Dabei ist insbesondere relevant, dass für Teile der Patientenpopulation (z. B. für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ II oder III) sowohl für Onasemnogen-Abeparvovec als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Nusinersen nur sehr wenig Daten zur Verfügung stehen. Es wird deshalb notwendig sein, im Verlauf der Datenerhebung zu überprüfen, ob sich aus den dann verfügbaren Informationen Anpassungen der Datenerhebung ergeben, z. B. in der notwendigen Fallzahl oder der Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten. Eine derartige Überprüfung sehen die gesetzlichen Regelungen auch vor.

7 Fazit

Das Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 9: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|----------------|---|
| P(opulation) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens sowie ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens |
| I(ntervention) | Onasemnogen-Abeparvovec |
| C(omparator) | Nusinersen |
| O(outcome) | Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |

Tabelle 10: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|----------------|---|
| P(opulation) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens |
| I(ntervention) | Onasemnogen-Abeparvovec |
| C(omparator) | Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC |
| O(outcome) | Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) |

Art und Methodik der Datenerhebung

- nicht randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Studie (parallele Kontrolle); Studienprotokoll und SAP mit Emulation der Zielstudie
- Durchführung der Studien in einem Indikationsregister, aktuell geeignet: SMARtCARE (Einbindung weiterer Register unter bestimmten Umständen möglich)

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patient und der notwendigen Fallzahl
 - Beobachtung der erreichbaren motorischen Entwicklung: bis Monat 36
 - Beobachtung der Nachhaltigkeit der erreichten Entwicklung: bis Monat 60
 - Fallzahl: orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunkts Mortalität / dauerhafte Beatmung (etwa 500 Patientinnen und Patienten)
- Umfang bestimmt von den zu erhebenden Endpunkten und der notwendigen Fallzahl

Auswertung der Datenerhebung

- Überprüfung der Annahmen für Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Verlauf der Erhebung; ggf. Anpassung der Planung
- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder (gemäß Abschnitt 5.4.3)

8 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V: Rapid Report; Auftrag A19-43; Version 1.1 [online]. 13.05.2020 [Zugriff: 02.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 863). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V: Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens; Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie [online]. [Zugriff: 15.08.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4414/>.
5. European Medicines Agency. Zolgensma: European public assessment report [online]. 26.03.2020 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. European Medicines Agency. Summary of risk management plan for Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) [online]. 27.05.2020 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
7. Food and Drug Administration. Zolgensma: application number 125694/0; BLA clinical review memorandum [online]. 23.05.2019 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/128116/download>.
8. Food and Drug Administration. Zolgensma: application number 125694/0; pharmacovigilance plan review memorandum [online]. 01.06.2019 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/128116/download>.
9. AveXis. Gene replacement therapy clinical trial for participants with spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277>.
10. AveXis. Registry of patients with a diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.09.2020 [Zugriff: 20.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04174157>.
11. AveXis. Single-dose gene replacement therapy clinical trial for patients with spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.03.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289>.

12. AveXis. Pre-symptomatic study of intravenous onasemnogene abeparvovec-xioi in spinal muscular atrophy (SMA) for patients with multiple copies of SMN2 (SPR1NT) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.05.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099>.
13. AveXis. Long-term follow-up study for patients from AVXS-101-CL-101 (START) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.08.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977>.
14. AveXis. Long-term follow-up study of patients receiving onasemnogene abeparvovec-xioi: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.08.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042025>.
15. Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F et al. RESTORE: a prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy; rationale and study design. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(2): 145-152.
16. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D et al. SMARtCARE: a platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 18.
17. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* 2014; 261(1): 152-163.
18. König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 152.
19. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol* 2017; 264(7): 1465-1473.
20. TREAT-NMD. Core dataset for spinal muscular atrophy (SMA) [online]. [Zugriff: 27.7.2020]. URL: <https://treat-nmd.org/patient-registries/treat-nmd-core-datasets/sma-core-dataset/>.
21. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27.
22. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER, Griffith LE, Craig C, Saliba M et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105.
23. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95(S450): 86-95.

24. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
25. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36.
26. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources; the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report; part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052.
27. Cox E, Martin BC, Van Staa T, Garbe E, Siebert U, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources; the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report; part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061.
28. Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources; the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report; part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073.
29. Harrell FE Jr. Regression modelling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer; 2001.
30. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379.
31. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: 15657.
32. Biogen. A study of nusinersen among participants with spinal muscular atrophy who received onasemnogene abeparvovec-xioi: study details [online]. In: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 27.07.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04488133>.
33. Northwell Health. Effect of nusinersen on adults with spinal muscular atrophy: study details [online]. In: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 28.02.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03878030>.
34. NYU Langone Health. Pulmonary function test changes and respiratory muscle strength trends in spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatments: study details [online]. In: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 07.08.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04050852>.

35. Biogen. Non-interventional, postmarketing surveillance study of nusinersen sodium injection (PANDA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.08.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04419233>.
36. Biogen. Observational, postmarketing surveillance study of spinraza injection (nusinersen sodium): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.06.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317794>.
37. Biogen. An open-label safety and tolerability study of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy (SMA) who previously participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.03.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052791>.
38. Biogen. A study of multiple doses of nusinersen (ISIS 396443) delivered to infants with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy (NURTURE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.12.2019 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553>.
39. Biogen. An open-label safety, tolerability and dose-range finding study of multiple doses of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703988>.
40. Biogen. An open-label safety, tolerability and dose-range finding study of multiple doses of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01703988>.
41. Biogen. An open-label safety and tolerability study of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy WHO previously participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01780246>.
42. Biogen. A study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.10.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01839656>.
43. Biogen. A study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (SMA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.10.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01839656>.
44. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in participants with later-onset spinal muscular atrophy (SMA) (CHERISH): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.02.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537>.

45. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in participants with later-onset spinal muscular atrophy (SMA) (CHERISH): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.02.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02292537>.
46. Biogen. Expanded access program (EAP) for nusinersen in participants with infantile-onset (Consistent With Type 1) spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.04.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02865109>.
47. Biogen. Study of nusinersen (BIIB058) in participants with spinal muscular atrophy (DEVOTE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.07.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089566>.
48. Biogen. A study for participants with spinal muscular atrophy (SMA) WHO previously participated in nusinersen (ISIS 396443) investigational studies: (SHINE); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.04.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124>.
49. Biogen. A study to assess the safety and tolerability of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy (SMA): (EMBRACE); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.01.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02462759>.
50. Biogen. A study to assess the safety and tolerability of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy (SMA): (EMBRACE); study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.01.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02462759>.
51. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (ENDEAR): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074>.
52. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (ENDEAR): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02193074>.
53. Washington University School of Medicine. Spinraza in adult spinal muscular atrophy (SAS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.08.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709784>.
54. Biogen. An open-label safety, tolerability, and dose-range finding study of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy (SMA) (SMNRx): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.04.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494701>.

55. Hospital Israelita Albert Einstein. Characterization of the clinical-epidemiological profile of patients with SMA5q types II and III: observational study; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.06.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04404764>.
56. Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Monitoring to the evolution of motor function in SMA type II adults patients treated with Spinraza (SMAII): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.11.2019 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04159987>.
57. Ohio State University. Motor unit number estimation (MUNE) in adults with spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.10.2019 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04139343>.
58. Hoffmann-La Roche. A study of risdiplam (RO7034067) in adult and pediatric participants with spinal muscular atrophy (Jewelfish): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.07.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172>.
59. Institut de Myologie. European registry of patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.01.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03339830>.
60. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. French register of patients with spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.02.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04177134>.

Anhang A – Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken**1. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to July 27, 2020>

| # | Searches |
|---|--------------------------------|
| 1 | exp Muscular Atrophy, Spinal/ |
| 2 | spinal muscular atroph*.ti,ab. |
| 3 | or/1-2 |
| 4 | exp Registries/ |
| 5 | regist*.ti,ab. |
| 6 | or/4-5 |
| 7 | 3 and 6 |

Anhang B – Rückmeldungen der Registerbetreiber

B.1 – Rückmeldung zum RESTORE-Register

Für das RESTORE-Register liegt trotz Nachfrage keine Rückmeldung vor.

B.2 – Rückmeldung zum SMArtCARE-Register

Nachfolgend ist der zum SMArtCARE übermittelte, ausgefüllte Fragebogen dargestellt.

Teil 1: Dateninhalte des Registers

1. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

Patient/Angehöriger Ärzte / Therapeuten Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Aktuell erfolgt die Dateneingabe ausschließlich durch die Behandlungszentren. Geplant ist ein Patientenportal mit dem Die Patienten direkt auf eine Auswahl ihrer eigenen Daten zugreifen können (Leserecht) und Fragebogen eingestellt werden können, die dann direkt von PatientInnen bzw. Angehörigen online ausgefüllt werden können. Hierzu liegt bereits eine Testversion vor, die noch 2020 live gehen wird.

2. Welche Daten zum genetischen Befund sind im Register dokumentiert (z. B. genetisches Bestimmungsverfahren, Datum, SMA-Typ, Anzahl SMN2-Kopien, Technik zur Bestimmung der Anzahl der SMN2-Kopien)?

Mutationstyp in SMN1, SMN2 Kopienzahl, Datum des genetischen Befundes, Name des genetischen Institutes, Technik zur Bestimmung der SMN2 Kopienzahl

Ggf. Verweis auf Dokument: Excel Datei DataDictionary (Blatt: Registration_Baseline, Zeilen 18-26)

3. Anhand welcher Parameter wird im Register der Zustandsverlauf der Patienten bestimmt (z. B. motorische Entwicklung, Atmungs- und Ernährungssituation)?

Die Anwendung der verschiedenen Parameter ist abhängig vom Alter, Funktionszustand und ggf. Therapie der Patienten. Es gibt Empfehlungen zu Zeitintervallen und Parametern für die Behandlungszentren. Die Datenbank schlägt entsprechend dieser Logarithmen das nächste Visitendatum sowie die empfohlenen Parameter vor. Zeitintervalle und Instrumente sind bei den Therapien (Nusinersen, Zolgensma, Risdiplam) weitgehend identisch, so dass ein möglicher Vergleich erleichtert wird.

Motorischen Entwicklung: WHO motorische Meilensteine, HINE-2, CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6-MWT

Atmungssituation: Lungenfunktionsprüfung, Verwendung einer Atemunterstützung, Art der Atemunterstützung, Dauer der Anwendung, Art des Sekretmanagement

Ernährungssituation: Gewicht, Notwendigkeit einer Sondenernährung, Frage nach Schwierigkeiten beim Schlucken oder Kaue

Verweis auf Dokument: Empfehlungen zu Untersuchungen siehe PDF-Datei: SMArtCARE_Uebersicht_Verlaufbeobachtung_SMArtCARE_V5.0_20200812, Details siehe DataDictionary (insbesondere Blatt Medical assessment)

4. Welche Informationen werden zum Kriterium „Beatmung“ genau erhoben? Adressieren Sie dabei insbesondere die Aspekte Zeitpunkt und Art der Beatmung, lokale Behandlungsmöglichkeiten, lokale Entscheidungskriterien für eine Beatmung.

Art der Atemunterstützung, Start-/Enddatum der Beatmung, Beatmungstunden, Häufigkeit der Anwendung (täglich, gelegentlich, nur bei akuter Infektion), Zeitpunkt der Anwendung, Sekretmanagement. Eine standardisierte Erfassung der Entscheidungskriterien für/gegen eine Beatmung erscheint uns nicht möglich bzw. nicht aussagekräftig, da oft von einer subjektiven klinischen Beurteilung abhängig.

Verweis auf Dokument: Details siehe DataDictionary (Blatt Medical assessment, Zeilen 7-33)

5. Welche standardisierten Verfahren bzw. Messinstrumente/Skalen setzen Sie für die klinische Verlaufsdokumentation von SMA-Patienten mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens ein?

Siehe Antwort zu Frage 3. Die Auswahl der Messinstrumente ist nicht direkt abhängig vom SMA Typ oder der SMN2-Kopienzahl, sondern vom Alter und Funktionszustand. Für die einzelnen Messinstrumente werden nicht nur die Total Scores sondern alle Items erfasst.

CHOP-INTEND score (Children´s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)

HFMS score (Hammersmith Functional Motor Scale)

HFMS-E score (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded)

HINE Section 2 score (Hammersmith Infant Neurological Examination)

Observed WHO score (World Health Organization Motor Development Milestones)

Bitte nennen Sie ggf. weitere validierte Messinstrumente, die im Rahmen des Registers für die Verlaufsdokumentation **bei den oben genannten Zielgruppen** zum Einsatz kommen:

RULM, 6-MWT, Neurophysiologie (optional, nur an einigen Zentren)

Verweis auf Dokument: DataDictionary

6. Welche standardisierten Messinstrumente zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität setzen Sie als Fremdbewertung (betroffene Kinder) bzw. als Selbstbewertung (Eltern/pflegende Angehörige) ein?

Es besteht noch kein eindeutiger Konsens, welche Instrumente zur Lebensqualität (Fremd- und Selbstbewertung) bei der SMA valide und sensitiv sind. Bisher Erfahrungen in klinischen Studien sind

sehr heterogen. Das Lenkungsgremium hat deshalb diesbezüglich noch kein Instrument empfohlen. Aktuell wird die Anwendung des von der Firma Roche entwickelten SMAIS Tests diskutiert.

Bisher fragen wir Patienten bzw. Angehörige nur nach „Allgemeinem Zustand“, „motorischer Funktion und respiratorischer Funktion. Verbesserung oder Verschlechterung können auf einer 5-Punkte Skala angegeben werden. Bezugszeitrahmen ist im ersten Lebensjahr 3 Monate, bis 12 Jahre 6 Monate und über 12 Jahren 1 Jahr.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Medical Assessment, Zeilen 181-190)

7. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle „Confounder“ (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Anzahl SMN2 Kopien, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Krankheitsdauer, SMN2 Kopienzahl, Begleiterkrankungen, Körpergewicht, Skoliose, Operation der Wirbelsäule, Kontrakturen, beste erreichte motorische Funktion (vor Therapiebeginn) u.a.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Baseline und Medical Assessment)

8. Für die Nachvollziehbarkeit von Auswertungen durch Dritte (z. B. den G-BA)

- sind nur aggregierte Ergebnisdaten vorgesehen
- sind patientenbezogen individuelle (anonymisierte) Datensätze verfügbar, und zwar unter folgenden Bedingungen (bitte kurz erläutern):

SMArtCARE ist ein krankheitsspezifisches Register. Die Finanzierung erfolgt bisher durch die pharmazeutische Industrie. Das SMArtCARE Netzwerk hat dabei die volle Datenhoheit. Für alle statistischen Analysen muss vorher ein finalisierter SAP durch das Lenkungsgremium genehmigt werden. Erst danach werden die Analysen durchgeführt. Es ist Ziel des akademischen Netzwerks, die Analysen möglichst selber durchzuführen. Es ist nicht vorgesehen, z.B. Daten an pharmazeutische Unternehmen weiterzugeben, die dann eigene Analysen ohne Absprache durchführen. Es ist denkbar, dass gemeinsame Analysen mit anderen Registern (z.B. international) wissenschaftlich sinnvoll sind. Auch in diesem Fall muss ein SAP vorher durch das Lenkungsgremium genehmigt werden. Eine Weitergabe von anonymisierten Daten ist grundsätzlich denkbar und durch die Einverständnis der Patienten und das Ethikvotum abgedeckt, müsste im Einzelfall aber im Detail abgesprochen und durch das Lenkungsgremium genehmigt werden.

Teil 2: Qualität

9. Existiert für Ihr SMA-Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines „Registerprotokolls“

nein ja ja, als Anlage beigefügt

Verweis auf Dokument: SMARtCARE_Registry_protocol_Vers1.3_20180511.pdf

10. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Outcomes und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem SMA-Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

nein ja

11. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

nein ja ja, als Anlage beigefügt

12. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

nein ja

Das Netzwerk führt in der Regel viermal jährlich Workshops für Physiotherapeuten, Ärzte und Studienkoordinatoren durch mit Schulung in den Outcome Measure, Dateneingabe etc. Siehe auch www.smartcare.de unter Fortbildungen. In 2020 wurde auf Webinare umgestellt.

13. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die registrierten Patienten?

nein ja

Einziges Einschlusskriterium ist eine genetisch gesicherte 5q SMA sowie das vorliegende Einverständnis zur Teilnahme.

14. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein ja teilweise

Die elektronischen Case Report Forms beinhaltet verschiedene direkte Datenprüfungen. Es werden Formate und Gültigkeitsbereiche direkt bei der Eingabe geprüft. Es sind Pflichtfelder und Datenformate für die Eingabe definiert. Zusätzlich gibt es einfache (Cross-)Checks die direkt im System während der Dateneingabe Warnungen ausgeben. Je Dateneingabe und -änderung ist personenbezogen nachvollziehbar.

Die Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität erfolgt teilweise mittels Plausibilität-Checks. Die zu implementierenden Checks (in SAS programmiert) werden zuvor in einem Queryplan festgelegt. Die sich aus den Plausibilität-Checks ergebenden Queries

(Nachfragen/Rückfragen) werden an den Zentren zur Überprüfung der Datenangaben geschickt. Queries werden direkt durch die Änderung der Daten, beantwortet.

Eine Source Data Verification wird bisher nicht durchgeführt, weil dafür kein Budget zur Verfügung steht. Im Gegensatz zu einer AMG-Studie sind die Studienzentren auch nicht zu einer kompletten Archivierung aller Source Data verpflichtet. Von daher wäre zu überlegen, wie ggf. eine Qualitätskontrolle an den Zentren ggf. aussehen könnte. Falls erforderlich wäre es auch denkbar, innerhalb von SMARTCARE an einer Subpopulation eine klinische Studie durchzuführen.

Verweis auf Dokument: Definitionen von Datenfelder und Eingabeoptionen im DataDictionary.

15. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?

Bisher hat kein projektspezifisches Audit stattgefunden. Das Datenmanagement und IT für SMARTCARE werden vom Zentrum Klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg durchgeführt. Der Bereich wurde vom European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) als Datamanagement Zentrum zertifiziert. Details zum Zertifizierungsstandard finden sich unter <https://ecrin.org/data-certification-standards>.

16. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?

nein ja teilweise

Die Prozesse im Datenmanagement und der biometrischen Auswertungen werden über ein QM System und Standard Operating Procedures gesteuert. Projektspezifische Änderungen werden dokumentiert. Alle Dokumente werden mit einer Versionsnummer und Datum versehen.

17. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Siehe auch Frage 8. Das SMARTCARE Register wird von pharmazeutischen Unternehmen gefördert, weil eine öffentliche Förderung nicht möglich war. Bisher ist Biogen einziger Förderer. Es gab gemeinsame Konferenzen mit Biogen, Avexis/Novartis und Roche. Eine gemeinsame Förderung wurden von allen dreien zugesagt. Mit Avexis laufen bereits konkrete Vertragsverhandlungen. Die teilnehmenden Zentren erhalten eine Aufwandsentschädigung pro dokumentierter Visite. Die Vergütung ist unabhängig von einer möglichen Therapie. Datenhoheit liegt beim SMARTCARE Netzwerk. Statistische Analysepläne werden von dem Institut für Medizinische Biometrie in Freiburg erstellt. Alles SAPs müssen vom Lenkungsgremium genehmigt Ein Datentransfer an pharmazeutische Unternehmen ist nicht vorgesehen, außer wenn dies zu regulatorischen Zwecken erforderlich ist und dann auch nur für diese verwendet wird. Gemeinsame wissenschaftliche Analysen mit Registern in anderen Ländern sind angedacht. Auch hier muss das Projekt und der SAP jeweils vorher vom Lenkungsgremium genehmigt werden. Teilnehmer des Netzwerks können Projekte und Analysen vorschlagen, die dann vom Lenkungsgremium diskutiert werden.

18. Ist die Finanzierung Ihres SMA-Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

nein ja unklar

19. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine

kurze Erläuterung:

Verweis auf Dokument: DataDictionary

20. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine

Für Nusinersen werden keine Dosierungen erfragt, weil es sich um eine Standarddosis handelt (12 mg pro Applikation). Therapie mit Zolgensma und Risdiplam sind noch nicht im DataDictionary enthalten. Es gibt aber bereits Papier CRFs, die aktuell in der Datenbank programmiert werden.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Nusinersen), PDF Versionen der CRFs für Zolgensma

21. Werden unerwünschte Ereignisse bei den Patienten systematisch erfasst einschließlich spezifischer unerwünschter Ereignisse von Therapien mit Nusinersen und Onasemnogen Abeparvovec / Dexamethason?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze

Erläuterung:

Bei jeder dokumentierten Visite wird aktiv nach unerwünschten Ereignissen gefragt.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Adverse Event, CRFs für Zolgensma)

22. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

23. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patienten?

nein ja ja, in Form von ICD 10 Kodierungen

24. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres SMA-Patientenregisters benötigte Auswertungen aktueller Daten bzw. anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

Innerhalb von ca. 2 Monaten

- 25. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?**

nein ja ja, unter bestimmten Voraussetzungen,
und zwar (bitte kurz erläutern):

Erhebungszeitpunkte können beliebig festgelegt werden, da das Datum der Visite flexibel ist. Zusätzliche Erhebungsinstrumente können hinzugefügt werden. Dies ist sehr zeitnah über ein Papier CRF möglich (aktuell bereits für Zolgensma). Die technische Umsetzung im eCRF benötigt etwas länger, die Übertragung vom Papier CRF in die Datenbank, kann dann später erfolgen.

Zu beachten ist allerdings, dass es sich bisher um eine nicht-interventionelle Sammlung von Real-World Daten handelt. Somit werden nur Daten der klinischen Routine erfasst. Es ist also bei jedem neuen Instrument zu prüfen, ob es sich um klinische Routine handelt oder ob die Grenze zu einer interventionellen Studie überschritten wird. Dafür wäre ggf. eine Erweiterung des Einverständnisses und des Ethikvotums erforderlich.

und mit folgender Frist:

 Papier CRF 1 Monat, eCRF 4 Monate, Ethikvotum und Einverständnis 12 Monate

- 26. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die Kinder mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens in Hinsicht auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?**

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Fast alle pädiatrischen neuromuskulären Zentren beteiligen sich an dem Register. Es besteht ein hohes wissenschaftliches und klinisches Interesse an der Generierung weiterer Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit. Falls über einen längeren Zeitraum keine Daten eingetragen werden, wird der Grund erfragt (siehe CRF EndofDataCollection).

Die Aufwandsentschädigung für die Zentren ist ein weiterer Anreiz zur regelmäßigen Dokumentation. Die Empfehlungen zur Evaluation und die CRFs sind hilfreiche Instrumente für die klinische Routine.

- 27. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die Kinder mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens entstehen?**

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Gerade in den pädiatrischen Zentren ist die standardisierte Therapieevaluation an den neuromuskulären Zentren meist Teil der klinischen Routine.

28. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für diese zuvor beschriebene Teilgruppe von Kindern mit SMA?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Durch die regelmäßigen Trainings sind die Physiotherapeuten gut ausgebildet. Motorische Meilensteine sind sicher robuster als exakte CHOP-INTEND Scores. Wir planen die Einführung einer Zertifizierung für Evaluatoren. Dann könnte ggf. auch danach gefiltert werden, um nur Daten von zertifizierten Personen zu nutzen.

29. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für Kinder mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Siehe Antwort zu 28.

30. Bestehen unter Qualitätsgesichtspunkten in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren oder der Gruppe der eingebenden Personen (Ärzte, Patienten/Eltern)?

nein ja

Teil 3: Registrierte Patienten

31. Sind in ihrem SMA-Patientenregister deutsche Patienten mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens enthalten und wenn ja, wie viele?

nein ja, und zwar _____ (Anzahl), erfasst seit dem Jahr _____

Datenexport 1. Juli 2020 (registrierte Patienten n=654):

130 Patienten mit SMA Typ 1, davon 115 mit bis zu 3 SMN2 Kopien

382 Patienten mit bis zu 3 SMN2 Kopien, davon 267 nicht SMA Typ 1

Es ist ein weiterer Anstieg zu erwarten, weil noch nicht alle auf Papier CRF dokumentierten Patienten an den Zentren in die Datenbank eingegeben wurden. So sind beispielsweise in den letzten zwei Monaten (07-08/2020) etwa 100 zusätzliche Patienten eingetragen worden.

32. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für Kinder aus Deutschland mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens?

nein ja unklar

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die Betreuung dieser Patienten ist zentralisiert und erfolgt überwiegend an den teilnehmenden Kliniken. Laut Auskunft der Zentren und eigenen Erfahrungen ist Anzahl der Patienten, die eine Studienteilnahme verweigern gering.

33. Sind in ihrem SMA-Patientenregister deutsche Patienten mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens enthalten, die keine Therapie mit Nusinersen oder Onasemnogen Abeparvovec erhalten haben?

nein ja, und zwar ungefähr _____ (Anzahl) Patienten

Falls Sie mit „ja“ geantwortet haben, sind die bei „unbehandelten“ Kindern erhobenen Daten konsistent zu denen der „behandelten“ Kinder

nein ja

34. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein ja, und zwar (bitte erläutern):

Über das Datenmanagement ist es möglich einen Patienten von einem Zentrum zu einem anderen zu transferieren, wenn der Patient zustimmt. Getrennt von den klinischen Daten werden in verschlüsselter Form identifizierenden Daten gesammelt. Diese sind für das Datenmanagement nicht zugänglich, können zur Generierung sogenannter „unique identifier“ genutzt werden, um Duplikate zuverlässig zu erkennen.

Teil 4: Registerindividuelle Fragen

35. Ist für das Register geplant, künftig standardisierte Instrumente zur Selbst- und Fremdbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Kinder

und / oder der Eltern und pflegenden Angehörigen einzusetzen? Falls zutreffend, welche Instrumente/Skalen sind das?

Siehe Frage 6. Es werden gerade die technischen Voraussetzungen geschaffen, um online Fragebogen direkt von Patienten ausfüllen zu lassen. Wir erwarten uns davon eine bessere Compliance, weil die Zentren die Fragebogen nicht aushändigen und in die Datenbank übertragen müssen.

36. Wie ist der Stand der Kooperation mit dem internationalen SMA-Patientenregister RESTORE, die die Träger dieses Registers laut Publikationen beabsichtigen?

Prof. Kirschner ist auch Mitglied in dem Steering Committee des RESTORE Registers. Hierbei handelt es sich um ein internationales, krankheitsspezifisches SMA Register. Das Register wird durch Avexis/Novartis betrieben. Primäre Studienzentren befinden sich bisher vor allem in den USA. In den europäischen Ländern ist eine Zusammenarbeit mit bestehenden Registern geplant. Eine direkte Rekrutierung von Patienten in das RESTORE Register ist für Deutschland aktuell nicht vorgesehen.

Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahlen, ist eine internationale Zusammenarbeit der verschiedenen Register aus wissenschaftlichen Gründen in Zukunft vermutlich sinnvoll. Die Art der Zusammenarbeit wurde in den letzten Monaten in bilateralen Gesprächen konkretisiert. Es ist nicht vorgesehen, dass SMARtCARE Daten exportiert und in das RESTORE Register importiert werden. Vielmehr ist es denkbar, Daten aus den beiden und ggf. anderen Registern zu exportieren und gesammelt zu analysieren. Dafür ist aber jeweils ein Projektplan mit einem SAP erforderlich, der vorab von dem SMARtCARE Lenkungsgremium genehmigt werden muss.

B.3 – Rückmeldung zum TREAT-NMD SMA Global Registry

Nachfolgend ist der zum TREAT-NMD SMA Global Registry übermittelte, ausgefüllte Fragebogen dargestellt. Separate Angaben zum Deutschen SMA-Register, München, liegen trotz Nachfrage nicht vor.

Part 1: Data included in the registry

1. Who enters data into the registry? (multiple answer possible)

Patient/relative Doctor/therapist Documentation assistant

If you ticked more than one answer, please provide a short explanation:

Due to the federated nature of the TREAT-NMD Global Registry Network for SMA there are a variety of different data entry models. The main types are clinician-entered, patient-entered, or patient-entered and clinician-verified. In some registries, the clinician-reported data is entered by a Registry Curator or data entry person, following review of clinical notes.

2. Which data on genetic findings are documented in the registry (e.g. genetic identification procedure, date, SMA type, technique applied to determine number of SMN2 copies, number of SMN2 copies)?

The following are all included in our v1 SMA dataset, implemented in 2018 and now collected by the majority of our affiliated registries:

- Method, date and location of genetic testing
- SMN1 mutation name, testing method
- SMN2 copy number and testing method

The following are proposed to be specified in v2 (*to be confirmed at the end of September, registries already collecting v1 will be asked to implement applicable changes within 6 months*):

- SMN1 variant (incl HGVS)
- SMN1 testing method
- SMN2 copy number
- SMN2 copy number testing method
- SMN2 variant c.859G>C
- SMN2 variant c.859G>C testing method

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 4 (Genetic Diagnosis) https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Genetics>

3. Which parameters are used in the registry to determine the patients' course of disease (e.g. motor development, respiratory and nutritional status)?

In v1 and v2 we include groups of data items relating to; clinical observations, scoliosis, motor function, wheelchair use, nutrition, pulmonary function, allopathic drug usage, hospitalisations and comorbidities, at least one validated motor outcome measure per patient (in clinician-reported registries), and patient-reported outcome measures. We also know whether there are any electrophysiology/biomarker data available for each registry (CMAP/DEXA/muscle imaging), although we do not collect those data as part of the core dataset.

Reference to document, if applicable:

For v1: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/overview>

4. Please specify in detail the information collected on the criterion "ventilation". Please address in particular the aspects of time of initiation and type of ventilation, local treatment options, and local decision criteria for ventilation.

We collect the following information, for both invasive and non-invasive ventilation:

- Ventilation status (e.g. previously, currently, never)
- Duration (e.g. part-time / full-time)
- We do not collect (in the core dataset) information on local treatment options or local decision criteria

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 10 (Pulmonary Function): https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Pulmonary%20function>

5. Which standardized procedures or measurement tools/scales do you use to document the course of disease in **patients with clinically diagnosed SMA type 1 or with up to 3 copies of the SMN2 gene?**

- CHOP-INTEND score (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
- HFMS score (Hammersmith Functional Motor Scale)
- HFMS-E score (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded)
- HINE score (Hammersmith Infant Neurological Examination), Section 2
- Observed WHO score (World Health Organization Motor Development Milestones)

Do you use any other standardized procedures or measurement tools/scales to document the course of disease **in the target groups named above**?

Section 7 (Motor Function) is mandatory for every patient in every registry, regardless of data entry model, SMA type, or SMN2 copy number. This section aims to capture a basic indication of motor function that is comparable across the entire cohort, regardless of issues such as access to physiotherapists, and is based on validated individual items from WHO and RULM.

In addition to this, clinician-reported registries must collect a minimum of one validated motor outcome measure per patient, per visit. Selection of the appropriate validated motor measure for any given patient is at the discretion of the registry and/or centre and/or treating physician. Scores and dates for any validated measure can be reported into the global registry.

It is feasible that in future, as the consensus on the most appropriate motor outcome measures grows, TREAT-NMD will look to select a small group of core motor scales which all registries will be required to collect, but in the current landscape this is not feasible. However, a recent report (July 2020) based on n10 of the n12 pilot registries and all n8 year 1 registries shows that there is already a natural emerging consensus across the registries, with the most commonly collected being CHOP-INTEND, HFMS, RULM, and 6MWT. I have asked the project funders for permission to share this full report with you.

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 7 (Motor Function) and Section 14 (Motor Measures): https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Motor%20function> and <https://sma.treat-nmd.org/items/Motor%20measures>

6. Which standardized measurement tools for determining health-related quality of life do you use as a third-party assessment (affected children) or a self-assessment (parents/other carers)?

Currently there is no quality of life assessment in the core dataset. Some registries collect this locally (various tools) but we do not collect it centrally.

For patient-reported outcome measures, as a mandatory minimum across all registries we collect:

- Patient Global Impression of Severity (PGI-S) at baseline
- Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) at follow-up

In addition to this, all registries are encouraged to collect a validated patient-reported outcome measure for each patient.

Reference to document, if applicable:

For PGI-S and PGI-I: <https://www.fda.gov/media/125041/download>

7. Which data do you collect in the registry as potential "confounders" (e.g. duration of disease, indicators of disease severity, number of SMN2 copies, comorbidity) in order to be able to address the impact of bias in analyses (e.g. of treatment comparisons)?

We collect all of the examples listed above, but I'm not sure what else would be classed as a confounder. The full datasets are available below for your reference.

Reference to document, if applicable:

For v1: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/>

8. Information for third parties (e.g. the G-BA) with regard to the reproducibility of the analysis:

only aggregate results data are planned

(anonymized) individual patient data sets are available under the following conditions (please briefly explain): we are looking ahead to potentially working with individual level data in the future but this is not currently offered.

Part 2: Quality

9. Is a detailed description available for your registry in terms of a "registry protocol"?

no

yes

yes, see attachment

The individual registries that comprise the TREAT-NMD Global SMA Registry network will have their own registry protocols. The Global Registry is not a 'Study' as such so has not needed a core protocol before now. However, looking ahead to postmarketing and the development of our own Registry Platform for collecting and analysing data, we will be developing a core protocol upon which individual PMS study protocols can be based. The Global Registry Network is governed by the TREAT-NMD Global Data systems Oversight Committee (TGDOC) and all member registries agree to abide by our Charter and Standard Operating Procedure documents.

10. Are precise definitions and operationalizations available for the exposures, clinical events, outcomes and confounders for which you collect data in your registry?

no

yes

Reference to document, if applicable:

For v1: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/>

11. Is an up-to-date data set description and/or a coding manual available for your registry?

- no yes yes, see attachment

For v1: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/12/uncategorized-2019.12.13_TREAT-NMD-SMA-Dataset-Manual-v1.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/>

12. Do you conduct training on how to collect and record data for your registry?

- no yes

We provide an annual SMA dataset workshop for registry curators

13. Are there clearly defined inclusion and exclusion criteria for the registered patients?

- no yes

Genetic diagnosis of 5q SMA

14. Have you implemented measures in the registry to ensure the accuracy of the data and to provide information on error rates (e.g. through source data verification, internal and external audits, IT-based checks [e.g. cross-reference checks])?

- no yes partially

Reference to document, if applicable:

15. If you answered "yes" or "partially" to the previous question, could you briefly outline the main results of these checks?

This is complex for us as a federated hub/spoke model, as we have no direct control over the primary data collection activities. The way we work will also change dramatically over the coming years, to align with the emerging requirements of the SMA landscape. However, to try and summarise:

- We do not currently conduct any checks or audits at local registry level, although this may become necessary in the future.
- The v2 dataset specification includes validation rules for the registries to implement locally, and additional implementation notes where needed.
- We are currently building a dual-purpose registry platform:
 1. For member registries to use as their data collection tool if required
 2. To house a central data warehouse (CDW) for TREAT-NMD to collect/analyse data

- The data collection forms on the platform will comply with the core dataset and will have all the necessary validation rules built in. In addition to this, automated soft-checks will be based on expected values or ranges. Data checks and validation will happen on multiple levels:
 1. At the point of data entry (for registries using the platform)
 2. When the local curator submits to the CDW
 3. After the data is received in the CDW
- These rules and processes are still under development

Reference to document, if applicable:

16. Are changes in processes and definitions systematically documented in your registry (“documentation trail”)?

no

yes

partially

Changes to the dataset (including definitions) are systematically documented. Any changes to processes for Global Registry Enquiries are documented in updates to the TGDOC Charter or SOPs.

Reference to document, if applicable:

The latest version of the TGDOC Charter is in the final approval stages and will be uploaded to the TREAT-NMD website in the coming days.

17. How is the scientific independence of the registry ensured?

All member registries must have ethical approval to share data with the TREAT-NMD global registry, and industry is not permitted to be represented in TGDOC governance. All registries must sign a CDA and will soon also be asked to submit a Declaration of Interest form in case of any potential conflicts. When an enquiry is received from any third party into the data in the global registry, it must first be approved by the TGDOC membership (by vote) to ensure it is an appropriate use of data, in line with the aims of the global registry, and in the best interests of the patients. The global registry does not receive any core funding, from industry nor any other source. It is self-financing using income generated from the registry enquiries mentioned above.

Reference to document, if applicable:

18. Is the funding of your registry secured in the medium term (4-6 years)?

no

yes

unclear

Each member registry is funded in their own way. Coordination of the Global Registry Network is self-sufficient, any income made from Registry Enquiries is reinvested into the network and used for training and development needs.

19. Do you use exact dates for patients, diseases and events in the registry data sets?

no

yes

partially (please briefly explain):

Registries are encouraged to collect full dates (where necessary) for local use, however TREAT-NMD will only ever collect partial dates (MM-YYYY) centrally.

Reference to document, if applicable:

20. Does the registry contain detailed information on drug therapy (active substance, dose, dose change, including dates)?

no

yes

partially (please briefly explain):

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 11 (Therapies and Medications) https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Therapies>

21. Are adverse events in patients recorded systematically, including specific adverse events related to treatment with nusinersen and onasemnogene abeparvovec/dexamethasone?

no

yes

partially (please briefly explain):

For each acute hospitalisation or comorbidity reported, we ask 'Was this also classed as an SAE in relation to a DMT for SMA?' If so, registries must record the DMT to which that SAE was related (onasemnogene abeparvovec, nusinersen, risdiplam)

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 12 (Hospitalisations and Comorbidities) https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Hospitalisations>

22. Are adverse events recorded using the standard terminology MedDRA?

no yes - partially

In v1: Reason for acute hospitalisation is recorded using MedDRA and comorbidities are recorded using ICD-10 (and these are then linked to SAEs, see q21 above)

In v2: Reason for acute hospitalisation and comorbidities can both be recorded using either MedDRA, ICD-10 or ICD-11

23. Do you collect data on the comorbidities of registered patients?

no yes yes, with ICD 10 codes

24. In the current structure of your registry, how quickly can the required analyses of data or anonymized individual patient data sets be made available for analysis by third parties?

Within ___ months

We cannot currently provide individual patient data sets. We can conduct internal analysis on aggregate data and provide a report for third parties. The length of time taken will depend on the complexity of the data requirements but can usually be completed within 12 weeks of contract execution.

25. Does your registry have the technical and organizational flexibility to implement data set expansions (e.g. additional data collection dates and/or additional measurement tools for specific analysis purposes) within a shorter period of time?

no yes yes, under certain conditions (please briefly explain):

For permanent expansions to the core dataset: we have a formal revision plan in place to review and implement requests; including at short notice if urgent.

For one-off data enquiries: Additional data items may be included in a specific data enquiry into the Global Registry Network for SMA, however we cannot guarantee the number of registries that collect any non-core dataset items.

For post-marketing studies: This could be discussed, if there was a requirement for some additional data capture by a sub-set of registries for the duration of a particular study. However, we cannot of course speak for the individual registries themselves in terms of feasibility of a given item.

If yes, within ___ months

26. How do you rate the completeness of the data on children with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene in terms of losses to follow-up or dropouts?

very good good average sufficient poor very poor

Please briefly explain:

Not possible for TREAT-NMD to answer. We do not monitor dropouts or LTFU centrally as we currently only collect aggregate data.

27. How do you rate the completeness of the individual data sets generated at each data collection time for children with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene?

very good good average sufficient poor very poor

Please briefly explain:

Not possible for TREAT-NMD to answer. This will vary significantly from registry to registry. As a federated hub/spoke model we have no direct control over the primary data collection processes, nor access to the data.

28. How do you rate the accuracy of the data collected for the subgroup of children with SMA described above?

very good good average sufficient poor very poor

Please briefly explain your opinion:

Not possible for TREAT-NMD to answer. This will vary significantly from registry to registry. As a federated hub/spoke model we have no direct control over the primary data collection processes, nor access to the data. We currently only collect aggregate data. When the new registry platform is in place (due for completion summer 2021) we will be able to judge this much better.

29. How do you rate the consistency over time of the data collected in your registry for children with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene?

very good good average sufficient poor very poor

Please briefly explain your opinion:

Not possible for TREAT-NMD to answer. Only aggregate data collected centrally.

30. From a quality point of view, are there filter options for the data sets in your registry, e.g. according to participating centres or the type of persons entering data (doctors, patients/parents)?

no yes

Part 3: Registered patients

31. Does your registry include patients from Germany with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene and if so, how many?

no yes _____ (number of patients), included since the year _____

32. In your opinion, are the data in your registry representative of children from Germany with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene?

no yes unclear

Please briefly explain:

33. Does your registry include patients from Germany with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene who have not received treatment with nusinersen or onasemnogene abeparvovec?

no yes _____ (number of patients)

If you answered "yes", are the data collected from untreated children consistent with those of treated children

no yes

34. Have you implemented an effective procedure to avoid double or multiple registrations of patients in your registry?

no yes (please briefly explain):

Reference to document, if applicable:

Part 4: Registry-specific questions

TREAT-NMD:

- What is the status of the ongoing revision of the data set ("mandatory" and "highly encouraged" items)? What are the main changes/extensions proposed?
V2 draft is available here. Open for feedback until 11 Sept and will be confirmed at the end of September. Registries already collecting v1 will be asked to implement applicable changes within 6 months. <https://sma.treat-nmd.org/>
- How many treatment centres in Germany collect the extended data sets and are they also regularly pooled at the international level by TREAT-NMD, or does this only apply to the core data set?
We only collect/pool the core dataset.
 - Patient-reported registry at Munich: fully compliant and intending to submit data for TREAT-NMD enquiries.
 - SMArtCARE registry at Freiburg: The SMArtCARE v1 dataset and the TREAT-NMD v1 dataset were very well aligned in 2018, however I have been unable to obtain the current SMArtCARE dataset to do a similar alignment for v2. We cannot currently say whether they plan to submit data as part of the TREAT-NMD global registry
- How many new data sets from German treatment centres for patients with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene are included in TREAT-NMD each year?
 - Unknown – see above.
- What is the status of the planned collaboration with RESTORE? Initial discussions on data sharing did not progress as the request was for individual level data. Nevertheless, we have been working closely to harmonise our datasets and a detailed gap analysis has been carried out. I have asked permission to share this with you.

Anhang C – Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit die beiden identifizierten Register RESTORE und SMArtCARE auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Für das Meta-Register TREAT-NMD SMA Global Registry wurde auf eine Darstellung der Qualitätskriterien verzichtet, da diese gemäß der in Anhang B.3 dargestellten Rückmeldung von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängt und nach Aussage der Registerbetreiber des Meta-Registers von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist. Eine Darstellung der Qualitätskriterien mit Bezug zum Meta-Register ist daher nicht aussagekräftig.

| Nr. | Qualitätskriterium | RESTORE | SMArtCARE |
|-----|--|---------------------------------|---|
| | Systematik | | |
| 1 | Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll) | unklar | ja |
| | Standardisierung | | |
| 2 | Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern | unklar | ja |
| 3 | Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch | unklar | ja |
| 4 | Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und –Terminologien (z. B. MedDRA) | unklar | ja |
| 5 | Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests) | ja (für de novo Zentren) | ja, jedoch keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität |
| 6 | Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung | nein | ja |
| 7 | Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“) | ja (für de novo Zentren) | ja |
| 8 | Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft) | unklar | ja |
| 9 | Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse) | ja (für Diagnose), sonst unklar | ja |
| 10 | Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen | unklar | ja |

| Nr. | Qualitätskriterium | RESTORE | SMArtCARE |
|-----|---|---|---|
| 11 | Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen) | ja | ja, mit Einschränkung (keine Dosisabfrage für Nusinersen) |
| | Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung | | |
| 12 | Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten | ja | ja |
| 13 | Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe) | unklar | unklar |
| 14 | Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen | teilweise (für de novo Zentren): konsekutiver Einschluss geplant, aber Vollständigkeit nur für Onasemnogen als Ziel benannt | ja (konsekutiver Einschluss) |
| | Validität der Datenerhebung | | |
| 15 | Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt | nicht gewährleistet | durch Vorgaben angestrebt |
| 16 | Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs) | nicht gewährleistet | durch Vorgaben angestrebt |
| 17 | Richtigkeit der Daten (accuracy) | unklar | mit Einschränkung, da keine source data verification |
| 18 | Datenkonsistenz über die Zeit | unklar | ja |
| 19 | Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum) | unklar | nein |
| 20 | Registermonitoring durch interne audits | unklar | nein |
| 21 | Registermonitoring durch externe audits | unklar | nein |
| 22 | QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren) | unklar | ja |
| 23 | SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung | unklar | ja |
| | Übergeordnete Qualitätskriterien | | |
| 24 | Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte) | nein | ja |

| Nr. | Qualitätskriterium | RESTORE | SMArtCARE |
|-----|--|--|------------|
| 25 | Wissenschaftliche Unabhängigkeit | nicht gewährleistet | ja |
| 26 | Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum) | anzunehmen | ja |
| 27 | Steering committee, Leitungsgremium | ja | ja |
| 28 | Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.) | unklar | ja |
| 29 | Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte | ja | ja |
| 30 | Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse) | unklar | ja |
| 31 | Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation) | ja | ja |
| 32 | Documentation trail - Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register | unklar | ja |
| 33 | Audit trail - Dokumentation und Attributierbarkeit aller Datentransaktionen | unklar | ja |
| 34 | Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen | angestrebt | angestrebt |
| | Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht | | |
| 46 | Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulativer Anforderungen | unklar, für Onasemnogen-Abeparvovec anzunehmen | ja |

Anhang D – Studien mit NusinersenTabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eu.ctr.eudra.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für AbD |
|---------------------|--|---|---|--|---|--|
| NCT04488133 [32] | offen, 1- armig | Kinder (3–36 Monate) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion, Mutation oder gemischte Heterozygotie), <ul style="list-style-type: none"> ▪ die zuvor Onasemnogen- abeparvovec erhalten haben ▪ die noch kein Nusinersen erhalten haben | geplant: N = 60 | Screening: k. A. Behandlung: 659 Tage Beobachtung: bis Tag 778 | Not yet recruiting (27.07.2020) k. A. | nicht relevant, Onasemnogen- Vorbehandlung |
| NCT03878030 [33] | prospektive Beobach- tungsstudie | Erwachsene (18–60 Jahre) mit 5q SMA Typ II oder III | N = 12 | Screening: k. A. Behandlung: SOC + Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: 2 Jahre | Active, not recruiting (28.02.2020) USA 04/2019–laufend | nicht relevant, Erwachsene |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eu-ctr.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für Abd |
|--------------------------------------|--|--|---|--|---|---|
| NCT04050852 [34] | offen, 1- armig | Patientinnen und Patienten (5–21 Jahre) mit SMA jeglichen Typs, die einer Behandlung mit Nusinersen bereits zugestimmt oder diese bereits begonnen haben | Geplant: N = 5-10 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen fortlaufend Beobachtung: 12 Monate | Recruiting (07.08.2020) USA 07/2019–laufend | nicht relevant, keine relevanten Endpunkte (Lungenfunktion, pot. UE bei Patientenzahl und Beobachtungszeit irrelevant) |
| NCT04419233 [35] (PANDA) | prospektive Beobach- tungsstudie | Patientinnen und Patienten mit 5q SMA aus China, die Nusinersen gemäß lokaler Zulassung neu verschrieben bekommen, die Behandlung aber noch nicht begonnen haben | Geplant: N = 50 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen fortlaufend Beobachtung: 2 Jahre | Recruiting (18.08.2020) China 08/2020–laufend | nicht relevant, Routinedaten aus China |
| NCT04317794 [36] | prospektive Beobach- tungsstudie | Patientinnen und Patienten mit 5q SMA aus Korea, die Nusinersen gemäß lokaler Zulassung bereits anwenden oder neu verschrieben bekommen haben | Geplant: N = 145 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen für 2 Jahre Beobachtung: 2 Jahre | Recruiting (11.06.2020) multizentrisch Korea 07/2019–laufend | nicht relevant, Routinedaten aus Korea |
| NCT02052791 [37] (396443-CS12) | offen, 1- armig | Patientinnen und Patienten mit klinischen Symptomen der SMA, die Nusinersen in den Studien 396443-CS2 und 396443-CS10 erhalten und die Studien abgeschlossen haben | N = 47 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: bis zu 24 Monate | multizentrisch USA 01/2014–01/2017 | nicht relevant, Follow- up aus dose-finding |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eudract.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für Abd |
|--|--|--|---|---|---|--|
| NCT02386553 [38] (NURTURE) auch in EudraCT: 2014-002098- 12 | offen, 1- armig | Kinder \leq 6 Wochen mit präsymptomatischer 5q SMA (homozygote Gendeletion, Mutation oder gemischte Heterozygotie) mit 2 oder 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens | N = 25 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal, fortlaufend Beobachtung: bis zu einem Alter von 8 Jahren | Active, not recruiting (03.12.2019) multizentrisch Global 05/2015–laufend | potenziell relevant |
| NCT01703988 [39,Ergebnisse: 40] (396443-CS2) auch in EudraCT: 2017-000327- 27 | offen, parallel, nicht randomisiert | Kinder (2 – 15 Jahre) mit symptomatischer 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation) ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde | Nusinersen 3 mg: N = 8 Nusinersen 6 mg: N = 8 Nusinersen 9 mg: N = 9 Nusinersen 12 mg: N = 9 | Screening: k. A. Behandlung: 85 Tage Beobachtung: bis zum Studienende (85 Tage) | multizentrisch USA 10/2012–01/2015 | nicht relevant, dose finding |
| NCT01780246 [41] (396443-CS10) | offen, 1- armig | Kinder (2–15 Jahre) mit klinischen Symptomen einer SMA, die Nusinersen in der Studie ISIS 396443- CS1 erhalten haben | N = 18 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal Beobachtung: bis zu 24 Wochen | multizentrisch USA 01/2013–02/2014 | nicht relevant, Follow- up dose finding |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://european-clinical-trials.com), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für AbD |
|---|--|--|---|---|---|------------------------------------|
| NCT01839656 [42,Ergebnisse: 43] (396443-CS3A) auch in EudraCT: 2017-000621- 12 | offen, parallel, nicht randomisiert | Kinder (< 210 Tage) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation), deren SMA- Symptome in einem Alter von ≥ 21 Tagen und < 6 Monaten eingesetzt haben | Nusinersen 6 mg: N = 4 Nusinersen 12 mg: N = 16 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal bis Tag 1261 Beobachtung: 1352 Tage für Meilensteine der motorischen Entwicklung, maximal bis zum Studienende | multizentrisch in Kanada und USA 05/2013–08/2017 | potenziell relevant (12 mg-Arm) |
| NCT02292537 [44,Ergebnisse: 45] (CHERISH, 396443-CS4) | RCT, parallel, verblindet | Kinder (2–12 Jahre) mit diagnostizierter SMA <ul style="list-style-type: none"> ▪ deren Symptome in einem Alter von > 6 Monaten aufgetreten sind ▪ die selbstständig sitzen können, aber niemals selbstständig laufen konnten ▪ HFMSE von ≥ 10 und ≤ 54 zu Screening ▪ ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde | Nusinersen (N = 84) Scheininjektion (N = 42) | Screening: k. A. Behandlung: intrathekale Injektionen an Tag 1, 29, 85, 274 Beobachtung: bis zu 15 Monate | multizentrisch global 11/2014–02/2017 | potenziell relevant |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://europa.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für AbD |
|---------------------|-------------------------------|---|---|---|---|---|
| NCT02865109 [46] | Expanded Access Program | Patientinnen und Patienten mit 5q SMA (homozygote Gendeletion, Mutation oder gemischte Heterozygotie) Typ I (Beginn der Symptome in einem Alter ≤ 6 Monate), die nicht an einem laufenden klinischen Programm teilnehmen können und niemals Nusinersen erhalten haben | k. A. | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen fortlaufend | multizentrisch global 2016–laufend | nicht relevant, keine Endpunkterhebung |

| | | | | | | |
|--|-------------------------------------|---|-------------------------|---|--|---|
| <p>NCT04089566 [47] (DEVOTE) auch in EudraCT: 2019-002663-10</p> | <p>RCT, sequenziell, verblindet</p> | <p>Patientinnen und Patienten mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Part A: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter 2–15 Jahre ▫ Beginn der klinischen Symptome in einem Alter > 6 Monate (later-onset SMA) ▫ Ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde ▪ Part B: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptombeginn in einem Alter ≤ 6 Monate (infantile-onset): Alter ≤ 7 Monate ▫ Symptombeginn in einem Alter > 6 Monate (later-onset): Alter 2- < 10 Jahre, Kinder müssen selbstständig sitzen können, durften aber niemals selbstständig gelaufen sein; HFMSE ≥ 10 und ≤ 54 zu Screening ▫ Ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde ▪ Part C: gehfähige Erwachsene ≥ 18 Jahre, die zu Screening Nusinersen erhalten mit | <p>Geplant: N = 125</p> | <p>Screening: k. A.</p> | <p>Recruiting (09.07.2020) multizentrisch global 03/2020–laufend</p> | <p>potenziell relevant (Arm mit zugelassener Dosis)</p> |
| | | | | <p>Behandlung: In allen Studienarmen: Nusinersen oder Scheininjektion in unterschiedlichen Dosen / Schemata intrathekal bis maximal Tag 279</p> | | |
| | | | | <p>Beobachtung: bis Tag 302</p> | | |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://europa.eu/european-union/en/european-clinical-trials-register), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für AbD |
|---|---|---|---|--|---|--|
| | | erster Nusinersendosis ≥ 1 Jahr vor Screening | | | | |
| NCT02594124 [48] (SHINE) auch in EudraCT: 2015-001870- 16 | nicht randomisiert, verblindet, parallel | Patientinnen und Patienten mit SMA, die an Studien mit Nusinersen teilgenommen haben | Aktuell N = 292 Arm 1: Patientinnen und Patienten aus der Studie ISIS 396443-CS3B Arm 2: Patientinnen und Patienten aus der Studie ISIS 396443-CS4 Arm 3: Patientinnen und Patienten aus der Studie ISIS 396443-CS12 Arm 4: Patientinnen und Patienten aus der Studie ISIS 396443-CS3A Arm 5: Patientinnen und Patienten aus der Studie 232SM202 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: bis Tag 1814 | Active, not recruiting (14.04.2020) multizentrisch global 11/2015–laufend | potenziell relevant Follow-up klinischer Studien |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://europa.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für AbD |
|--|----------------------------------|---|---|--|---|---------------------|
| NCT02462759 [49,Ergebnisse: 50] (EMBRACE, 232SM202) auch in EudraCT: 2014-003657- 33 | RCT, parallel, verblindet, | Kinder mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) ohne SMA-Symptome bei Geburt oder innerhalb der ersten Lebenswoche und ohne permanente Atemunterstützung ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptombeginn im Alter von ≤ 6 Monate mit 3 SMN2-Kopien oder ▪ Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate mit einem Alter zu Screening von > 7 Monate mit 2 SMN2- Kopien oder ▪ Symptombeginn im Alter > 6 Monate mit einem Alter zu Screening von ≤ 18 Monate mit 2 oder 3 SMN2-Kopien | N = 21 Arm 1: Nusinersen (N = 14) Arm 2: Scheininjektion gefolgt von Nusinersen (N = 7) | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen oder Scheininjektion Beobachtung: bis zu Tag 1138 | frühzeitig beendet, um Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie NCT02594124 zu überführen (27.01.2020) 08/2015–frühzeitig beendet | potenziell relevant |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://european-clinical-trials.com), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für Abd |
|---|--|---|---|--|---|---------------------------------|
| NCT02193074 [51,Ergebnisse: 52] (ENDEAR, 396443-CS3B) | RCT, parallel, verblindet | Kinder (\leq 210 Tage) mit SMA und 2 <i>SMN2</i> -Kopien | Nusinersen (N = 80) Scheininjektion (N = 41) | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen oder Scheininjektion intrathekal bis Tag 302 Beobachtung: bis zu 13 Monate | vorzeitig beendet multizentrisch global 08/2014–11/2016 | potenziell relevant |
| NCT03709784 [53] (SAS) | Beobach- tungsstudie | gefähige und nicht gefähige Erwachsene (18– 70 Jahre) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) Typ II oder III, die eine Behandlung mit Nusinersen als Teil ihrer klinischen Behandlung planen | Geplant: N = 73 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: bis zu 30 Monate | Recruiting (11.08.2020) multizentrisch Kanada und USA 08/2018–laufend | nicht relevant, Erwachsene |
| NCT01494701 [54] (396443-CS1) | nicht randomisiert, parallel, offen | symptomatische Kinder (2– 14 Jahre) mit SMA (homozygote <i>SMN1</i> - Deletion) ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde | Kohorte 1 (N = 6) Kohorte 2 (N = 6) Kohorte 3 (N = 6) Kohorte 4 (N = 10) | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal Beobachtung: bis zu 88 Tage | multizentrisch USA 11/2011–01/2013 | nicht relevant, dose finding |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eu-ctr.oia.europa.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für AbD |
|---------------------|---|---|---|---|---|---|
| NCT04404764 [55] | retrospek- tive Beobach- tungsstudie (Patienten- register) | Patientinnen und Patienten (≥ 6 Monate) mit 5q SMA Typ II oder III betreut, die bereits mit Nusinersen behandelt werden oder für eine Behandlung mit Nusinersen indiziert sind, Symptombeginn > 6 Monate und < 19 Jahre für Typ II bzw. > 18 Monate und < 19 Jahre für Typ III, ohne invasive Beatmung | geplant: N = 100 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: bis zu 6 Monate | Recruiting (01.06.2020) multizentrisch Brasilien 05/2020–laufend | nicht relevant, brasilianische Kohorte |
| NCT04159987 [56] | offen, 1- armig | Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) Typ II (Symptombeginn im Alter von > 6 Monate, Fähigkeit frei zu sitzen, aber nie zu laufen), die im Rollstuhl sitzen | geplant: N = 20 | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal Beobachtung: bis zu 27 Monate | Not yet recruiting (12.11.2019) multizentrisch 11/2019–laufend | nicht relevant, Erwachsene |
| NCT04139343 [57] | Beobach- tungsstudie (Fall- Kontroll- Studie) | Erwachsene (17-70 Jahre) mit SMA (homozygote Gendeletion) Typ II (Fähigkeit mit Unterstützung zu sitzen) oder 3 (Fähigkeit frei zu stehen und zu laufen), ohne Ateminsuffizienz | geplant: N = 140 Kohorte 1: SMA Kontrolle Kohorte 2: Nusinersen Kohorte 3: (gesunde) Kontrollpatienten nur für Baseline-Visite | Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen fortlaufend Beobachtung: bis zu 15 Jahre | Recruiting (28.10.2019) The Ohio University Medical Center, USA 08/2018–laufend | nicht relevant, Erwachsene |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eudract.europa.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für AbD |
|--|--|--|---|--|---|--|
| NCT03032172 (Jewelfish) [58] auch in EudraCT: 2016-004184- 39 | 1-armig, offen | Patientinnen und Patienten (6 Monate–60 Jahre) mit 5q SMA, die zuvor in die Studie BP29420 (Moonfish) eingeschlossen waren oder mit einem der folgenden Wirkstoffe behandelt wurden: Nusinersen, Olesoxime, AVXS-101 | aktuell: N = 174 | Screening: k. A. Behandlung: Risdisplam Beobachtung: 2 Jahre | Active, not recruiting (21.07.2020) multizentrisch global 03/2017–laufend | nicht relevant, nicht relevante Intervention |
| NCT03339830 [59] | Patientenre- gister IO- SMA, prospektiv | Patientinnen und Patienten jeden Alters mit genetisch bestätigter SMA (Diagnose im Alter von < 18 Monate) Typ I (konnten niemals frei sitzen), Typ II oder III (behandelt mit einer zugelassenen Behandlung gegen SMA oder mit einer Behandlung aus einem expanded access Programm) | geplant: N = 100 | Screening: k. A. Behandlung: zugelassene Behandlung gegen SMA oder Behandlung aus einem expanded access Programm Beobachtung: bis zu 5 Jahre | Recruiting multizentrisch Frankreich 10/2017–laufend | nicht relevant, französisches Register, Berücksichtigung bei Eignung über Datenerhebung in Indikationsregistern |

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eu-ctr.info), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung | Relevanz für AbD |
|---|---|--|---|---|---|--|
| NCT04177134 [60] | französi- sches SMA Patientenre- gister, retro- und prospektiv | Patientinnen und Patienten mit 5q SMA Typ I, II, III oder IV, die zwischen 01.09.2016 und 31.08.2024 beobachtet oder diagnostiziert, in französischen Referenzzentren behandelt werden und krankenversichert sind | geplant: N = 1000 | Screening: k. A. Behandlung: k. A. Beobachtung: bis zu 9 Jahre | Recruiting (05.02.2020) Frankreich 01/2020–laufend | nicht relevant, französisches Register, Berücksichtigung bei Eignung über Datenerhebung in Indikationsregistern |
| a. Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag für mehr als 21 Tage bei Screening, permanente Tracheostomie | | | | | | |
| AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; CHOP-INTENT: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; k. A.: keine Angabe; MFM: Motor Function Measure; N: Anzahl eingeschlossener / randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: survival motor neuron; SOC: standard of care; WHO: Weltgesundheitsorganisation | | | | | | |

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-270 Onasemnogen-Abeparvovec

Stand: November 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Onasemnogen-Abeparvovec [spinale Muskelatrophie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

| | |
|--|---|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. | nicht angezeigt |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen | Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Nusinersen: Beschluss vom 21. Dezember 2017 |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | Siehe systematische Literaturrecherche |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Onasemnogen- Abeparvovec M09AX Zolgensma | Zugelassenes Anwendungsgebiet: Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler 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. |
| Nusinersen M09AX07 Spinraza | Behandlung der 5q-assoziiertes spinalen Muskelatrophie |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 5 |
| 1 Indikation..... | 6 |
| 2 Systematische Recherche..... | 6 |
| 3 Ergebnisse..... | 7 |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte..... | 7 |
| 3.2 Cochrane Reviews..... | 8 |
| 3.3 Systematische Reviews..... | 13 |
| 3.4 Leitlinien..... | 17 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 21 |
| Referenzen..... | 23 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| AE | Adverse Event |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CHOPINTEND | Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| HFMSE | Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded |
| HINE | Hammersmith Infant Neurological Examination |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| MCGRs | magnetically controlled growing rods surgery |
| MM | motor milestones |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OR | Odds Ratio |
| RR | Relatives Risiko |
| RSV | respiratory syncytial virus |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SMA | Spinale Muskelatrophie |
| SMN | survival of motor neuron |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| WHO | World Health Organization |

1 Indikation

Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *spinale Muskelatrophie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 165 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 – Nusinersen.

Anwendungsgebiet

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nusinersen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Für Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1: Ausmaß des Zusatznutzens: Erheblich
- b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2: Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich
- c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3: Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar
- d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4: Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Wadman RI et al., 2020 [6].

Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III.

Fragestellung

To evaluate if drug treatment is able to slow or arrest the disease progression of SMA types II and III, and to assess if such therapy can be given safely.

Methodik

Population:

- Children or adults with SMA types II and III

Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo (or sham) treatment, with no restrictions on the route of administration

Endpunkte:

- change in disability score within one year after the onset of treatment, change in muscle strength, ability to stand or walk, change in quality of life, time from the start of treatment until death or full-time ventilation and adverse events attributable to treatment during the trial period

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018. In October 2018, we also searched two trials registries to identify unpublished trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

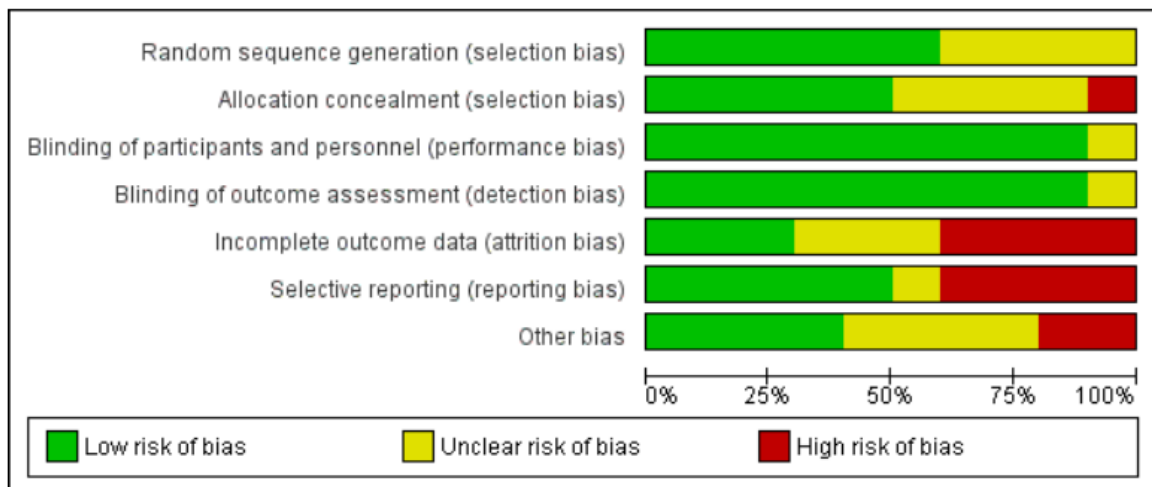
- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 randomised, placebo-controlled trials with 717 participants. We added four of the trials at this update
- The trials investigated creatine (55 participants), gabapentin (84 participants), hydroxyurea (57 participants), nusinersen (126 participants), olesoxime (165 participants), phenylbutyrate (107 participants), somatotropin (20 participants), thyrotropin-releasing hormone (TRH) (nine participants), valproic acid (33 participants), and combination therapy with valproic acid and acetyl-L-carnitine (ALC) (61 participants). Treatment duration was from three to 24 months

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Based on moderate-certainty evidence, intrathecal nusinersen improved motor function (disability) in children with SMA type II, with a 3.7-point improvement in the nusinersen group on the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE; range of possible scores 0 to 66), compared to a 1.9-point decline on the HFMSSE in the sham procedure group ($P < 0.01$; $n = 126$). On all motor function scales used, higher scores indicate better function.
- Based on moderate-certainty evidence from two studies the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:
 - creatine (median change 1 higher, 95% confidence interval (CI) -1 to 2 ; on the Gross Motor Function Measure (GMFM), scale 0 to 264; $n = 40$); and combination therapy with valproic acid and carnitine (mean difference (MD) 0.64 , 95% CI -1.1 to 2.38 ; on the Modified Hammersmith Functional Motor Scale (MHFMS), scale 0 to 40; $n = 61$).
- Based on low-certainty evidence from other single studies, the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:
 - gabapentin (median change 0 in the gabapentin group and -2 in the placebo group on the SMA Functional Rating Scale (SMAFRS), scale 0 to 50; $n = 66$); hydroxyurea (MD -1.88 , 95% CI -3.89 to 0.13 on the GMFM, scale 0 to 264; $n = 57$), phenylbutyrate (MD -0.13 , 95% CI -0.84 to 0.58 on the Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) scale 0 to 40; $n = 90$) and monotherapy of valproic acid (MD 0.06 , 95% CI -1.32 to 1.44 on SMAFRS, scale 0 to 50; $n = 31$).
- Very low-certainty evidence suggested that the following interventions had little or no effect on motor function:
 - olesoxime (MD 2 , 95% -0.25 to 4.25 on the Motor Function Measure (MFM) D1 + D2, scale 0 to 75; $n = 160$) and somatotropin (median change at 3 months 0.25 higher, 95% CI -1 to 2.5 on the HFMSSE, scale 0 to 66; $n = 19$). One small TRH trial did not report effects on motor function and the certainty of evidence for other outcomes from this trial were low or very low.

Fazit der Autoren

Nusinersen improves motor function in SMA type II, based on moderate-certainty evidence.

Creatine, gabapentin, hydroxyurea, phenylbutyrate, valproic acid and the combination of valproic acid and ALC probably have no clinically important effect on motor function in SMA types II or III (or both) based on low-certainty evidence, and olesoxime and somatropin may also have little to no clinically important effect but evidence was of very low-certainty. One trial of TRH did not measure motor function.

Wadman RI et al., 2019 [5].

Drug treatment for spinal muscular atrophy type I.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of any drug therapy designed to slow or arrest progression of spinal muscular atrophy (SMA) type I.

Methodik

Population:

- Children with SMA type I

Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo, with no restrictions on the route of administration.

Endpunkte:

- age at death or full-time ventilation, acquisition of motor milestones, i.e. head control, rolling, sitting or standing, motor milestone response on disability scores within one year after the onset of treatment, and adverse events and serious adverse events attributable to treatment during the trial period

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs: one trial of intrathecal nusinersen in comparison to a sham (control) procedure in 121 randomised infants with SMA type I, which was newly included at this update, and one small trial comparing riluzole treatment to placebo in 10 children with SMA type I.

Qualität der Studien:

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Finkel 2017 (ENDEAR) | + | + | + | + | + | + | ? |
| Russman 2003 | - | ? | ? | ? | + | + | + |

Studienergebnisse:

- The RCT of intrathecally-injected nusinersen was stopped early for efficacy (based on a predefined Hammersmith Infant Neurological Examination-Section 2 (HINE-2) response). At the interim analyses after 183 days of treatment, 41% (21/51) of nusinersen-treated infants showed a predefined improvement on HINE-2, compared to 0% (0/27) of participants in the control group. This trial was largely at low risk of bias.
- Final analyses (ranging from 6 months to 13 months of treatment), showed that fewer participants died or required full-time ventilation (defined as more than 16 hours daily for 21 days or more) in the nusinersen-treated group than the control group (hazard ratio (HR) 0.53, 95% confidence interval (CI) 0.32 to 0.89; N = 121; a 47% lower risk; moderate-certainty evidence). A proportion of infants in the nusinersen group and none of 37 infants in the control group achieved motor milestones: 37/73 nusinersen-treated infants (51%) achieved a motor milestone response on HINE-2 (risk ratio (RR) 38.51, 95% CI 2.43 to 610.14; N = 110; moderate-certainty evidence); 16/73 achieved head control (RR 16.95, 95% CI 1.04 to 274.84; moderate-certainty evidence); 6/73 achieved independent sitting (RR 6.68, 95% CI 0.39 to 115.38; moderate-certainty evidence); 7/73 achieved rolling over (RR 7.70, 95% CI 0.45 to 131.29); and 1/73 achieved standing (RR 1.54, 95% CI 0.06 to 36.92; moderate-certainty evidence). Seventy-one per cent of nusinersen-treated infants versus 3% of infants in the control group were responders on the Children's Hospital of

Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) measure of motor disability (RR 26.36, 95% CI 3.79 to 183.18; N = 110; moderate-certainty evidence).

- Adverse events and serious adverse events occurred in the majority of infants but were no more frequent in the nusinersen-treated group than the control group (RR 0.99, 95% CI 0.92 to 1.05 and RR 0.70, 95% CI 0.55 to 0.89, respectively; N = 121; moderate-certainty evidence).
- In the riluzole trial, three of seven children treated with riluzole were still alive at the ages of 30, 48, and 64 months, whereas all three children in the placebo group died. None of the children in the riluzole or placebo group developed the ability to sit, which was the only milestone reported. There were no adverse effects. The certainty of the evidence for all measured outcomes from this study was very low, because the study was too small to detect or rule out an effect, and had serious limitations, including baseline differences. This trial was stopped prematurely because the pharmaceutical company withdrew funding.

Fazit der Autoren

Based on the very limited evidence currently available regarding drug treatments for SMA type 1, intrathecal nusinersen probably prolongs ventilation-free and overall survival in infants with SMA type I. It is also probable that a greater proportion of infants treated with nusinersen than with a sham procedure achieve motor milestones and can be classed as responders to treatment on clinical assessments (HINE-2 and CHOP INTEND). The proportion of children experiencing adverse events and serious adverse events on nusinersen is no higher with nusinersen treatment than with a sham procedure, based on evidence of moderate certainty. It is uncertain whether riluzole has any effect in patients with SMA type I, based on the limited available evidence. Future trials could provide more high-certainty, longer-term evidence to confirm this result, or focus on comparing new treatments to nusinersen or evaluate them as an add-on therapy to nusinersen.

3.3 Systematische Reviews

Meylemans A et al., 2019 [4].

Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review

Fragestellung

We wanted to verify the current evidence of efficacy concerning improvements in motor function, achieving motor milestones (MM) and survival of intrathecal administration of nusinersen in SMA patients versus standard medical care.

Methodik

Population:

- SMA patients

Intervention:

- Intrathecal nusinersen

Komparator:

- standard medical care

Endpunkte:

- improvements in motor function, achieving MM, survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and CENTRAL search on December 21 2018, respectively, via PubMed

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the studies was appraised according to the classification levels of evidence using the Evidence-Based Guideline Development (EBRO) classification of the Dutch Cochrane Centre [5]. Level of evidence was also considered based on the EBRO and Oxford 2009 [6] level of evidence criteria and the American Academy of Neurology (AAN) classification of evidence matrix [7]. Grade of recommendation was based on the Oxford 2009 criteria, and quality was interpreted using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) discriminatory instrument [8].

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Finally, four studies remained, of which two had more than 120 subjects, both two phase-3 randomized controlled trials (RCTs) [1, 2] and two studies of 20–28 subjects, a phase-2 open-label clinical trial [3] and a phase-1 open-label clinical trial [4].

Charakteristika der Studien und Population:

- CHERISH TRIAL [1]—is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested the clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 15 months in patients with later-onset SMA. Only patients with documented SMN1 mutations with onset of symptoms above the age of 6 months old, age 2–12 years old at screening, who could sit independently but had

never reached the ability to walk independently and Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE) ranging 10–54, were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive a dose of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure four times over 15 months. A total of 126 patients were randomized, 84 in the intervention group, 42 in the control group.

- ENDEAR TRIAL [2]—is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 13 months in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA and SMN2 copy number of 2 with onset of symptoms after 1 week, but before 6 months and age less than 7 months at screening were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive an equivalent dose (EqD) of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure six times. A total of 121 patients were randomized, 80 in the intervention group, 41 in the control group.
- Finkel et al. TRIAL [3]—is a multicenter open-label, dose-escalation phase-2 trial that tested the clinical efficacy of multiple doses of nusinersen (6 mg and 12 mg dose equivalents), safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA with onset of symptoms between 3 weeks and 6 months were included. Twenty patients were selected.
- Chiriboga et al. (2016) TRIAL [4]—is a multicenter open-label ascending single-dose phase-1 trial that tested the preliminary clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with later-onset SMA. Data included in the report are baseline evaluations for a follow-up study. Only patients with genetic documentation of SMA with age at screening between 2 and 14 years old were included. Twenty-eight patients were selected. Nusinersen 1 mg, 3 mg and 6 mg was administrated to six patients each time, and ten patients received nusinersen 9 mg.

Qualität der Studien:

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) |
|------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|
| Mercuri et al., 2018 | + | + | + | + | ? | + |
| Finkel et al., 2017 | + | + | + | + | ? | + |
| Finkel et al., 2016 | - | - | - | - | + | + |
| Chiriboga et al., 2016 | - | - | - | - | + | + |

Studienergebnisse:

Motor function and motor milestones

- **CHERISH**
 - significant between-group difference favoring nusinersen (least-squares mean difference in change 5.9 points; 95% confidence interval (CI) 3.7–8.1; $P < 0.001$).
 - significant difference in the proportion of subjects who achieved a 3-point or greater increase from baseline in HFMSE. More than half of the patients in the treatment group had a clinically meaningful increase in HFMSE score of at least three points with greatest improvements in younger children and those who received treatment early.
 - There was a non-significant difference in the achievement of new World Health Organization (WHO) MM (II, moderate) [1].
- **ENDEAR**
 - significantly higher percentage of infants in the nusinersen group had a MM response (41% vs. 0%, $P < 0.001$) (I, high)
 - one secondary endpoint significantly favoured nusinersen, namely response on Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOPINTEND) score (71% vs. 3%, $P < 0.001$) (I, moderate) [2].
- Finkel et al.
 - significant change in HINE-2 score for both cohorts combined and in the 12 mg group was described, $P = 0.0002$ and $P < 0.0001$, respectively (III, very low).
 - CHOP-INTEND score showed a mean increase of 11.5 points (III, very low) [3].
- Chiriboga et al.
 - significant improvement in HFMSE in the 9 mg group at 85 days and at 9–14 months was noticed with mean increase in HFMSE + 3.1 points or + 17.6% ($P = 0.016$) and + 5.8 points or + 32.8% ($P = 0.008$) (IV, very low) [4].

Survival

- **ENDEAR**
 - 'event-free survival' was significantly better for the intervention group [61% vs. 32%; Hazard Ratio 0.53 (95% CI) 0.32–0.89; $P = 0.005$] (I, moderate). This was most pronounced among infants with a disease duration at screening no longer than the median duration of 13.1 weeks, and a significantly lower percentage of infants in the treatment group had died.
 - The secondary endpoint 'survival' was also significantly favoring nusinersen [84% vs. 61%; Hazard ratio 0.37 (95% CI) 0.18–0.77; $P = 0.004$] (I, moderate).
 - The secondary endpoint 'permanent ventilation' was not significantly different among patients treated with nusinersen and the control group (I, moderate) [2].

Safety

- None of the RCTs reported new safety concerns. They were similar in the treatment and control group. The majority of AEs were deemed unlikely or not related to study treatment and could be explained by another cause such as SMA or concomitant therapy for another disorder [1, 2].

Fazit der Autoren

Because of heterogeneity in design, population and outcome measures, no meta-analysis could be performed.

Although several statements are level I recommendations, we think these findings should be scrutinized. Both RCTs were terminated early because the primary endpoint at the pre-specified interim analysis was reached and found statistically significant. A multiple-imputation method to account for missing data was used and included 54 (35:19) patients in the CHERISH trial. In the CHERISH trial, a sample size of 117 patients was estimated to give the trial at least 90% power to detect a mean difference of three points in HFMSE score. In the final analysis, complete observational data were available for 100 patients. The data imputation method was used to include 126 patients in total. Because of the lack of observational data, the real effect size of treatment is unclear.

Based on statistical considerations, significance of the primary endpoints was not evaluated in the final analysis in both trials, and using a hierarchical strategy no significance analyses were performed on all secondary endpoints [1, 2]. Because of strict inclusion criteria, the investigated population might be younger and more homogenous and therefore not representative for the overall group of SMA patients [1]. Limitations of the non-RCTs [3, 4] are, besides the study design, the small number of included patients and relatively short duration of follow-up [3, 4].

There is level I evidence for recommendation of intrathecal nusinersen 12 mg or 12 mg EqD in patients with early- and later-onset SMA to obtain improvement in motor function and to develop MM. There is also level I evidence that this treatment prolongs event-free survival and survival in patients with SMA type 1. We suggest that nusinersen should be administered in patients with early- and later onset SMA as early as diagnosis is sure. Currently, there is insufficient evidence of efficacy in SMA types 3 and 4, or start of treatment in adults. The clinical spectrum of patients with SMA is also broader than that of the included patients in the studies. Therefore, there is need for studies with broader inclusion criteria to cover the more heterogeneous population, also including more different SMA types and age categories, including adults.

Treatment with intrathecal nusinersen in patients with early- and later-onset SMA results in significant and clinically meaningful improvement in motor function (I, high in SMA type 1, moderate in later-onset SMA)—but does not restore age-appropriate function—with better improvement if started earlier in disease course and results in prolonged event-free survival and survival in patients with SMA type 1 (I, moderate). Intrathecal nusinersen has an acceptable safety and tolerability profile. Further trials regarding long-term effects and safety aspects as well as trials including broader SMA and age categories are required and ongoing.

3.4 Leitlinien

Mercuri E et al., 2018 [3].

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care

Siehe auch: **Finkel RS et al., 2018 [1].**

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics

Fragestellung

Here we report a two-part update of the topics covered in the previous recommendations. In part 1 we present the methods used to achieve these recommendations, and an update on diagnosis, rehabilitation, orthopedic and spinal management; and nutritional, swallowing and gastrointestinal management. Pulmonary management, acute care, other organ involvement, ethical issues, medications, and the impact of new treatments for SMA are discussed in part 2.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Die Mitglieder der Arbeitsgruppen sind benannt, der professionelle Hintergrund ist jedoch nicht für jedes Mitglied angegeben. An jeder Gruppe sollte ein Patient bzw. ein Elternteil beteiligt sein. Ein Patient nahm am internationalen Workshop teil.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind nicht dargelegt. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppen wurden den pharmazeutischen Unternehmen zum Review und zur Kommentierung vorgelegt, die derzeit an Arzneimitteln für die Erkrankung arbeiten. Es ist nicht beschrieben, wie mit diesen Kommentaren umgegangen wurde.
- Keine Angaben bezüglich einer systematischen Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz. Es wurden für die Fragestellungen der einzelnen Arbeitsgruppen Literaturrecherchen vorgenommen, es sind aber keine Recherchestrategien dargelegt und es ist unklar, ob die Recherche systematisch erfolgte. Für die Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.
- Es wurden Delphi-Gruppen durchgeführt. Wie die Konsensusprozesse genau durchgeführt wurden ist nicht angegeben. Es wurde ein externes Begutachtungsverfahren durch pharmazeutische Unternehmen durchgeführt, ob weitere Reviews durchgeführt wurden ist unklar.
- Empfehlungen werden im Text gegeben. Einige Empfehlungen werden mit Empfehlungsstärken angegeben. Es gibt unterschiedliche Empfehlungsstärken, es ist aber nicht dokumentiert, wie diese zustande kamen. Die zugrundeliegende Evidenz ist zum Teil aber nicht immer im Text dargestellt.
- Keine Angaben über Aktualisierungen.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

GoR

- In den Evidenztabelle ist der Empfehlungsgrad angegeben mit strong, moderate, divided oder lack of consensus, es ist aber nicht dargelegt, wie die Bewertungen definiert sind und wie sie zustande kamen.

LoE

- Für einige Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.

| Evidence Quality | Preponderance of Benefit or Harm | Balance of Benefit and Harm |
|--|----------------------------------|-----------------------------|
| A. Well-designed, randomized controlled trials or diagnostic studies on relevant populations | Strong Recommendation | Option |
| B. RCTs or diagnostic studies with minor limitations; overwhelmingly consistent evidence from observational studies | Recommendation | |
| C. Observational studies (case control and cohort design) | Option | No Recommendation |
| D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles | | |
| X. Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm | Strong Recommendation | |

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie entspricht keiner S3 Leitlinie und wurde aus Mangel an höherwertiger Evidenz aufgenommen.
- Patient*innen werden je nach funktionalem Status in nonsitter, sitter und walker unterteilt.
- Update einer Konsensus-Leitlinie von 2007.

Empfehlungen

Orthopedic care: assessment and intervention

| Topic | Aggregate Evidence Quality | Expert Opinion Consensus | Degree of impact | Recommendation |
|--|----------------------------|--------------------------|------------------|--|
| Orthotic management of scoliosis skeletally immature patients | D | Divided | High | Orthotic management may be considered for major curve with Cobb angle 15-30° Majority of respondents recommend orthotic management for moderate spinal deformity where major curve Cobb angle >30-50° |
| Growth-friendly instrumentation for scoliosis treatment skeletally immature patients (< 10years) | D | Strong | High | Growth-friendly, non-fusion, posterior spine instrumentation should be implemented in skeletally immature patients (<10yrs) with severe spinal deformity major curve Cobb angle ≥ 50° |
| Posterior spinal fusion for treating scoliosis in | D | Strong | High | Multi-segmental, posterior spinal instrumentation with fusion should be implemented in skeletally |

| | | | | |
|---|---|--------|------|--|
| skeletally mature patients | | | | mature patients (closed tri-radiate cartilage) with major curve Cobb angle $\geq 50^\circ$ |
| Importance of patient age as determinant for type of spinal instrumentation | D | Strong | High | Patients with large, progressive curves should be treated surgically, with type of spine instrumentation based on patient age |
| Age for growth-friendly instrumentation for scoliosis | D | Strong | High | Patients 4 to 8 years of age with large, progressive curves should be instrumented with growth-friendly instrumentation |
| Age for multi-segmental posterior spinal instrumentation and fusion | D | Strong | High | Patients >12 years of age with large, progressive curves should be instrumented with multi-segmental fixation and undergo definitive spinal fusion |
| Use of Magnetically controlled growing rods (MCGRs) as an alternative to traditional growing rods for treating skeletally immature patients with scoliosis | D | Strong | High | The advantage of MCGRs is the decrease in repetitive surgeries; therefore MCGRs should be used as an alternative to traditional growing rods. |
| Should growth-friendly instrumentation be converted to definitive spinal fusion once a patient has reached skeletal maturity? | D | Strong | High | Growth-friendly instrumentation should be converted to definitive spinal fusion on a case-by-case basis. |

Pulmonary care recommendations

Non-sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is suspicion for asthma. Nebulized mucolytics, 3% or 7% hypertonic saline or dornase- α (Pulmozyme®) should not be used long-term as there is no evidence to support its use. Furthermore, if 3% or 7% saline is used beyond the therapeutic need it can thin secretions of normal viscosity thereby increasing secretion burden. Glycopyrrolate should be used with caution to treat hypersalivation with great care to adjust the dose to attain the proper effect, and avoid over drying of secretions, which may contribute to the development of mucus plugs. There was no consensus for the injection of botulinum toxin into the salivary glands or other methods to reduce production of oral secretions. Palivizumab should be given during RSV season as determined by regional RSV activity through the first 24 months of life, and influenza vaccination should be administered annually after 6 months of age. Gastroesophageal reflux should be searched for and treated when present.

Sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is high suspicion for asthma or a clear clinical improvement after administration. Nebulized mucolytics should not be used long term. Annual influenza and pneumococcal immunizations should be administered per standard pediatric recommendations for patients with chronic neuromuscular conditions.

Medication, supplements and immunizations

Until recently no drug treatment had proved to be able to influence the disease course of SMA. A Cochrane review published in 2012 reported six randomized placebo-controlled trials on treatment for SMA using creatine, phenylbutyrate, gabapentin, thyrotropin-releasing hormone, hydroxyurea and combination therapy with valproate and acetyl-L-carnitine [36,37]. None of these studies showed statistically significant effects on the outcome measures in participants with SMA types 2 and 3. Others have reported using other possible therapeutic approaches, such as albuterol, a beta-adrenergic agonist that showed promising functional improvements in open label studies [38,39].

Despite the lack of evidence from randomized placebo-controlled trials, some of these drugs, especially albuterol, are often used in some countries in clinical practice in sitters and ambulant patients. Antibiotics or medications/supplements for bone health, such as vitamin D and calcium and bisphosphonate, or drugs for gastroesophageal reflux, were recommended with the exception of vitamin D, rarely used prophylactically, and mainly used if needed/deficient. These are discussed in the sections dedicated to bone health and nutrition. Annual influenza and pneumococcal immunizations, as reported in the pulmonary section, were strongly recommended.

At the time the consensus process was completed, none of the drugs involved in clinical trial had completed the regulatory process and were commercially available. Nusinersen (Spinraza™), an antisense oligonucleotide that had completed phase 3 clinical trials in both type 1 and type 2 SMA [3,40,41], received recent approval both by the United States Food and Drug Administration and by the Agency for Medicines Agency in Europe for the treatment of all SMA types and has become commercially available in several countries. While the early patient and family clinical outcomes have been very favorable, because nusinersen is intrathecally administered, there is a required institutional infrastructure to provide administration and post-procedural monitoring in a reliable way. In addition the cost of the medication has made long term insurance company approval uncertain.

Olesoxime, a neuroprotective drug, has completed a phase 3 trial in patients with type 2 and 3 SMA, but the primary endpoint was not met. Secondary endpoints and sensitivity analyses indicate that olesoxime might maintain motor function in patients with SMA [42]. Other approaches, such as small molecules aiming to increase SMN protein level or SMN1 gene replacement using viral vector, are also being used in clinical trials with promising preliminary results [43] and in the next few years the scenario is likely to rapidly change.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)
am 18.06.2020

| # | Suchfrage |
|----|---|
| #1 | [mh "spinal muscular atrophy"] |
| #2 | [mh ^"motor neuron disease"] |
| #3 | (motor NEXT neuron* NEXT disease*):ti,ab,kw |
| #4 | (spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR myelopath* OR progressiv* OR spinobulbar):ti,ab,kw AND (Muscular OR muscle):ti,ab,kw AND (Atroph*):ti,ab,kw |
| #5 | (Spinal OR (neurogenic NEXT scapuloperonea*)):ti,ab,kw AND (Amyotroph*):ti,ab,kw |
| #6 | (Spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR spinobulbar OR spinopontin* OR "hereditary motor"):ti,ab,kw AND (Neuronopath*):ti,ab,kw |
| #7 | {OR #1-#6} |
| #8 | #7 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and Jun 2020 |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 18.06.2020

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | Muscular Atrophy, Spinal[mh] |
| 2 | (spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab]) AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab] |
| 3 | (spinal[tiab] OR (neurogenic scapuloperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab] |
| 4 | (Spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab] |
| 5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 |
| 6 | (#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR |

| | |
|---|--|
| | studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))) |
| 7 | (#6) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 8 | (#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] |
| 9 | (#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.06.2020

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | "Muscular Atrophy, Spinal"[mh] OR "Motor Neuron Disease"[mh:noexp] |
| 2 | motor[Title/Abstract] AND neuron*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract] |
| 3 | spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab] AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab] |
| 4 | (spinal[tiab] OR (neurogenic scapuloperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab] |
| 5 | (Spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab] |
| 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 |
| 7 | (#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) |
| 8 | (#7) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 9 | (#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Referenzen

1. **Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy; Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197-207.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Dezember 2017 / 16. Mai 2019 - Nusinersen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-298/2019-05-16_Geltende-Fassung_Nusinersen_D-294.pdf.
3. **Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy; Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103-115.
4. **Meylemans A, De Bleecker J.** Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019;119(4):523-533.
5. **Wadman RI, Van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, Van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(12):Cd006281. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006281.pub5>.
6. **Wadman RI, Van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, Van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd006282. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006282.pub5>.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-270

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder 5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei“ 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1- Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal rezessive Erkrankung durch biallelische Mutationen des *SMN1*-Gens. Mit einer Inzidenz von etwa 1:8.000 (1, 3) gehörte die SMA bisher zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen im Kindesalter. In den letzten Jahren wurden verschiedene medikamentöse Therapien zur Behandlung der SMA entwickelt. Nusinersen (Spinraza®) wurde 2017 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung der SMA zugelassen. Hierbei handelt es sich um ein Antisense-oligonukleotid, das das Spleißen des *SMN2* Gens beeinflusst und damit zu einer vermehrten Produktion des SMN Proteins führt. Es wird nach einer Aufsättigungsphase in viermonatlichen Intervallen über eine Lumbalpunktion intrathekal appliziert.

Die Genersatztherapie ist ein weiterer Ansatz zur Behandlung der SMA. Bei Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101, Zolgensma®) handelt es sich um eine auf einem AAV9-Vektor basierende Gentherapie, bei der durch eine einmalige intravenöse Infusion das funktionale *SMN1*-Gen in die Zielzellen eingebracht wird. In den USA wurde Zolgensma® von der FDA im Mai 2019 zur Behandlung von Patienten mit SMA bis zum Alter von zwei Jahren zugelassen. Klinische Studien liegen allerdings nur zur Behandlung von Säuglingen bis zum Alter von sechs Monaten vor (4). Im Mai 2020 wurde Zolgensma® von der EMA für die Behandlung von folgenden Patientengruppen zugelassen:

- Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA Typ 1
- Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens.

Die Zulassung weist zwar auf fehlende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patient*innen hin, enthält aber – anders als in den USA – keine konkrete Grenze in Bezug auf das Alter oder Körpergewicht. Sie umfasst somit theoretisch auch die älteren Kinder und Erwachsenen mit SMA und bis zu drei *SMN2*-Kopien (1).

Alle bisher verfügbaren Daten zur medikamentösen Therapie der SMA zeigen übereinstimmend, dass der therapeutische Nutzen vor allem vom Krankheitsstadium und Lebensalter bei Therapiebeginn abhängt. Besonders vielversprechend ist ein Therapiebeginn in der präsymptomatischen Phase (5-7). Deshalb wird seit 2018 in Deutschland ein Pilotprojekt zum Neugeborenen-Screening für SMA durchgeführt (3, 5). Die Aufnahme der SMA in die allgemeinen Screeningempfehlungen wird aktuell vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) evaluiert. Direkt vergleichende Studien zwischen den verschiedenen

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie
Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder 5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

Therapieansätzen liegen nicht vor.

In der Praxis ergeben sich 2 Möglichkeiten:

1. Die Kinder fallen in Abhängigkeit des klinischen Schweregrades der SMA in unterschiedlichem Alter in der Regel mit Störungen der motorischen Entwicklung primär auf, direkt bei der Geburt oder in den ersten Lebenswochen (SMA Typ 1), in den ersten Lebensjahren (SMA Typ 2 oder 3) oder danach (SMA Typ 3). Der erste Ansprechpartner ist die Kinderärztin / der Kinderarzt, bei differentialdiagnostischer Erwägung einer SMA erfolgt entweder direkt die genetische Analyse im SMN1-Gen und nach Diagnosesicherung idealerweise Zuweisung zur weiteren Betreuung / Therapie in ein entsprechendes neuromuskuläres Zentrum oder in ein Sozialpädiatrisches Zentrum oder in eine Hochschulambulanz mit entsprechender Erfahrung mit der Erkrankung, nicht immer mit der möglichen medikamentösen Therapie. Bei zunehmender medikamentösen Behandlungsmöglichkeit erfolgt immer häufiger die Überweisung schon mit der Verdachtsdiagnose in die o.g. Stellen, jedoch nicht immer direkt in das mit der Erkrankung und der Therapie vertrauten Zentrum, was unnötige Verzögerungen bedingen kann, die man vermeiden muss. Hier muss berücksichtigt werden, dass die Verdachtsdiagnose mit deutlicher Latenz gestellt wird, je milder die klinischen Symptome sind, insbesondere durch umfangreiche differentialdiagnostische Überlegungen.
2. Es werden Kinder in geburtshilflichen Kliniken geboren, die am Pilotprojekt NG Screening SMA teilnehmen. Dann erfolgt die Diagnose in den ersten Lebenstagen; nicht immer ist das Kind zu dem Zeitpunkt schon klinisch auffällig. Den Eltern wird der positive Befund im NG Screening zumindest als Verdachtsdiagnose mitgeteilt, daraufhin erfolgt eine Vorstellung in den neuromuskulären Zentren die derzeit beteiligt sind (München – Münster – Essen) innerhalb von 3 Werktagen. Bei dieser ersten Vorstellung wird die Diagnose mit Konsequenzen und therapeutischen Optionen besprochen, sowie die Bestimmung der SMN2 Kopienzahl veranlasst. Sobald die Diagnose SMA und die SMN2 Kopienzahl vorliegen, erfolgt ein zweites Gespräch und die Therapie- / Betreuungsmöglichkeiten werden konkret besprochen und ggfls. dann eingeleitet. Dieses Vorgehen ermöglicht einen sehr frühen Therapiebeginn, oft schon präsymptomatisch. Deshalb wird das flächendeckende NG-Screening in Deutschland derzeit vom G-BA geprüft.

Nach Diagnosesicherung stehen in den erfahrenen Zentren die multidisziplinäre Betreuung und die medikamentöse Therapie mit Spinraza oder Zolgensma zur Verfügung. In einem Gentherapie Zentrum sollten die Kriterien für die Gentherapie bei SMA erfüllt sein (8).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Seit Mai 2020 (1, EMA Zulassung für Zolgensma®) sind zwei Medikamente für die Therapie der „5q assoziierten SMA“ zugelassen: Spinraza® für sämtliche SMA Typen und Zolgensma® für die SMA Typ 1 und die SMA mit bis zu 3 SMN2 Kopien. Vergleichende Studien liegen nicht vor; für beide Therapien gilt, je eher mit der Therapie begonnen wird, desto besser sind die Therapieergebnisse. Idealerweise also ist ein präsymptomatischer Therapiebeginn (5-7). Für beide Medikamente zeigte ein späterer Beginn zwar noch eine Besserung, aber nicht dem gleichen Ausmaß.

Mögliche Kriterien für eine Behandlungsentscheidung bei einer „5q assoziierten spinalen Muskelatrophie“ sind Alter, Gewicht, Zeitpunkt der Diagnose, Dauer der Erkrankung, Schweregrad

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder 5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

der aktuellen klinischen Symptomatik, SMN2 Kopien, Anti-AAV Titer, andere Organmanifestationen, insbesondere der Leber (1, 2, 5, 6, 8).

Bei noch eingeschränkten Erfahrungen an kleinen Kohorten zu Zolgensma® muss das Nebenwirkungsprofil und die gesamte Situation des Kindes mitberücksichtigt, d.h. Sicherheits- / Toxizitätsdaten gegenüber dem Wirkungsprofil abgewogen werden.

- In der Altersklasse 6 Wochen bis 6 Monate für SMA Typ 1 liegen Studiendaten für beide Medikamente vor; hier wird man mit den Eltern / Sorgeberechtigten beide Medikamente besprechen, für Zolgensma wird die einmalige Gabe positiv gewertet, allerdings sind eingeschränkte Erfahrungen, NW Profil mit Leberwerterhöhung, Thrombopenie und auffälligen kardialen Markern ohne bisheriges klinisches Korrelat zu berücksichtigen. Eine Überwindung der BHS ist in den ersten 2 Lebensjahren anzunehmen, so dass die alpha-Motoneurone als Zielzellen erreicht werden. In den Studien ist es zu 2 Todesfällen nach Gentherapie gekommen. Für Spinraza® liegen längere Beobachtungszeiträume an größeren Patientenkohorten vor; hier werden die regelmäßigen intrathekalen Gaben negativ bewertet.
- In der Gruppe bis von über 6 Monaten bis zu 2 Jahren und einem Gewicht bis zu 13,5 Kg (Zulassung durch die FDA) gibt es *real life data*, die aber bisher nicht umfassend publiziert sind; Studiendaten dazu gibt es keine für Zolgensma. Für Spinraza® liegen Studiendaten und *real life data* vor, die eine sichere bzw. erfahrenere Gabe des Anwenders ermöglicht. Auch hier sind die regelmäßigen intrathekalen Gaben, teils in komplexen Settings mit zusätzlichen Risikofaktoren, gegenüber einer Einmalgabe von Zolgensma® zu argumentieren. Sicherheits- und Toxizitätsdaten liegen noch sehr eingeschränkt in dieser Altersgruppe für Zolgensma® vor, ein wesentlicher Risikofaktor scheint die höhere Dosierung bei höherem Gewicht zu sein. Hier werden die Empfehlungen für beide Medikamente seitens der Behandler erfolgen, aber die Datenlage kritisch mit den Familien diskutiert werden müssen, insbesondere , da ein Nutzen / Risiko Profil nicht sicher gegeben ist.
- In der Gruppe der Kinder älter als 2 Jahre und über 13,5 Kg Gewicht gibt es keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Zolgensma®; bei in dem Alter fortgeschrittenen Krankheitsstadium für SMA Typ 1 ist eine Wirksamkeit nicht belegt und sind Sicherheitsdaten nicht hinreichend untersucht. Die Wirksamkeit bei SMA Typ 2 ist nicht untersucht, ebenso nicht bei SMA Typ 3. Hier wäre man sehr restriktiv mit einer Empfehlung für Zolgensma®; eine Indikation für Spinraza® ist bei Typ 2 und Typ 3 gegeben, wobei immer Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte abzuwägen sind. Bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf bei SMA Typ 1 ist auch für Spinraza® die Wirksamkeit als fraglich zu bewerten.
- Für eine 5q assoziierte SMA mit 4 SMN2 Kopien ist Zolgensma® nicht zugelassen; Spinraza® kann empfohlen werden, mittlerweile liegen auch Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Spinraza® im Erwachsenenalter vor.
- Zolgensma® ist nach Messung eines AAV-Titers > 1:50 kontraindiziert, Spinraza® kann hier empfohlen werden.
- Bei vorbestehender Leberschädigung ist eine differentialdiagnostische Abklärung notwendig, der Einsatz beider Medikamente ist kritisch zu überprüfen. Die Fachinformation von Zolgensma führt einen Warnhinweis zur Applikation bei vorbestehenden Leberfunktionsstörungen auf, die möglicherweise ein höheres Risiko für eine Leberschädigung bedingt. Für Spinraza liegen diesbezüglich keine Warnhinweise vor.
- Daten zu Kombinationstherapien beider Medikamente liegen weder für die Wirksamkeit noch für die Sicherheit / Toxizität vor, so daß Empfehlungen nicht auf Grund bestehender Daten erfolgen können.
- Beide Medikamente sind sinnvoll in einem multiprofessionellen Betreuungskonzept einzusetzen und ersetzen dies nicht.



Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder 5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

Literatur

1. European Medicine Agency (2020) New gene therapy to treat spinal muscular atrophy (corrected). <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-spinal-muscular-atrophy-corrected>. Zugegriffen: 19. Mai 2020
2. Kirschner, J., Bernert, G., v. der Hagen, M. et al. Zur Gentherapie der Spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie. Monatsschr Kinderheilkd (2020). <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00944-6>
3. König K, Pechmann A, Thiele S et al (2019) De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet J Rare Dis 14:152
4. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al (2017) Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N Engl J Med 377:1713–1722
5. Pechmann A, König K, Bernert G et al (2019) SMARtCARE—A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 14:18
6. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J (2020) Advances in treatment of spinal muscular atrophy—new phenotypes, new challenges, new implications for care. J Neuromuscul Dis 7:1–13
7. Vill K, Kolbel H, Schwartz O et al (2019) One year of newborn screening for SMA—Results of a German pilot project. J Neuromuscul Dis 6:503–515
8. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U et al (2020) Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec – AVXS-101 : Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V. Nervenarzt 91:518-529