

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) –  
Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) folgendes beschlossen:

I. Es wird festgestellt, dass die Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers, vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen und dem G-BA zur Überprüfung zu übermitteln unter der Auflage als erfüllt angesehen wird, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet wird, folgende weiter für erforderlich gehaltene Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 2.02, November 18, 2021) und dem Statistischen Analyseplan (Version: 2.02, November 18, 2021) vorzunehmen:

1. An dem Studienprotokoll (Version 2.02, November 18, 2021) sind folgende Anpassungen vorzunehmen:

a) Fragestellung gemäß PICO: *Outcome (Nebenwirkungen)*

Der Unternehmer plant den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) als unerwünschte Ereignisse (UE), die zu einer Hospitalisierung führen und Todesfällen jeglicher Ursache zu erheben, da im SMARtCARE-Register keine Daten zu UEs, die zum Tod führen, erhoben werden.

Bezüglich der Todesfälle jeglicher Ursache muss dokumentiert werden, ob diese auf UEs zurückgehen. Nur diejenigen, die auf UEs zurückgehen, sollten in die Auswertung SUE eingehen. Ist dies nicht möglich, sind nur die UEs, die zur Hospitalisierung führen, zu erfassen.

b) Studiendesign: *Prospektive / retrospektive Datenerhebung*

Die Nutzung bereits erhobener Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec (aus dem Register SMArtCARE und ggf. weiteren Registern) müssen, sofern diese den genannten Anforderungen an die Datenqualität im Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec vom 4. Februar 2021 (nachfolgend: Beschluss zur Forderung der AbD für Onasemnogen-Abeparvovec) entsprechen, für die Registerstudie eingeplant werden. Die Beschränkung der Berücksichtigung retrospektiver Daten auf Nusinersen entspricht nicht den Anforderungen des G-BA und ist nicht sachgerecht.

Die Berücksichtigung von retrospektiven Daten zu Onasemnogen-Abeparvovec, sofern diese den genannten Anforderungen an die Datenqualität im Beschluss zur Forderung der AbD für Onasemnogen-Abeparvovec entsprechen, muss entsprechend im Studienprotokoll ergänzt werden.

c) Studiendesign: *Auswahl von Confoundern*

Die Anpassung der Liste der relevanten Confounder an die Subpopulationen der Gesamtstudienpopulation ist sachgerecht. Die Einstufung des Confounders „Alter bei Symptombeginn“ in den Subpopulationen der symptomatischen Patientinnen und Patienten als „weniger wichtig“ ist jedoch nicht sachgerecht. Dieser Confounder muss als „sehr wichtig“ eingestuft werden.

2. An dem Statistischen Analyseplan (Version: 2.02, November 18, 2021) sind folgende Anpassungen vorzunehmen:

a) Auswertung der Datenerhebung: *Confounderadjustierung*

Die ergänzenden Angaben für die Propensity-Score-Analyse (Überprüfung der Güte, konkrete Kriterien für eine ausreichende Überlappung und Balanciertheit) sind unvollständig, nur zum Teil sachgerecht und insgesamt widersprüchlich:

aa) Kriterium für eine ausreichende Überlappung: Es wird angegeben, dass eine ausreichende Überlappung vorliegt, wenn in einer Behandlungsgruppe für 50% der Patientinnen und Patienten nicht gilt  $PS < 0,3$  und in der anderen Behandlungsgruppe für 50% der Patientinnen und Patienten gilt  $PS > 0,7$ . Dadurch können Patientengruppen mit 0 % Überlappung als ausreichend und Patientengruppen mit 100% Überlappung als nicht ausreichend überlappend gelten.

bb) Beurteilung der Balanciertheit: Die Kriterien für die standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs) aller Confounder zwischen den Behandlungsgruppen nach Gewichtung erscheinen sachgerecht, die Kriterien werden jedoch unter bestimmten Voraussetzungen abgeschwächt und dann nicht angewendet. Zudem wird nicht angegeben, dass keine PS-Analyse durchgeführt wird, wenn für einen der Confounder eine schwerwiegende

Unbalanciertheit festgestellt wird.

- cc) Es fehlt die Angabe, dass die Zielpopulation, für die der in der PS-Analyse (nach Trimming und Gewichtung) letztlich geschätzte Behandlungseffekt gilt, genau zu beschreiben ist und dass zu begründen ist, dass diese Zielpopulation für die Ausgangsfragestellung angemessen ist.

Die Mängel sind zu beheben.

b) Auswertung der Datenerhebung: *Confounderadjustierung*

In der überarbeiteten Version des SAP (Version 2.02, November 18, 2021) wird ein Entscheidungsalgorithmus zur Anpassung der Propensity-Score-Analyse bei fehlender Überlappung und Balanciertheit nach Anwendung des ersten Verfahrens ergänzt. Dieser Entscheidungsalgorithmus ist nicht sachgerecht:

- aa) Die Kriterien zur Modellauswahl (Überlappung und Balanciertheit) sind, wie unter Punkt 2a) dargestellt, nicht sachgerecht.
- bb) Es fehlt eine konkrete Angabe, wie das im Entscheidungsalgorithmus angegebene Trimming durchgeführt werden soll.
- cc) Der Entscheidungsalgorithmus enthält auch einen Ansatz über Matching, bei dem es ausreichend ist, wenn nur mindestens 50 % der Confounder berücksichtigt werden. Dieser Ansatz ist per se nicht sachgerecht.

Die Mängel sind zu beheben.

c) Auswertung der Datenerhebung: *Analyse der Endpunkte*

In der überarbeiteten Version des SAP (Version 2.02, November 18, 2021) wird ergänzt, in welcher Form die Eignung von nicht-parallelen Daten zu Nusinersen überprüft wird. Der Entscheidungsalgorithmus ist nicht sachgerecht:

- aa) Das Kriterium für eine ausreichende Überlappung ist, wie unter Punkt 2a) dargestellt, nicht sachgerecht.
- bb) Der Wechsel von der kombinierten Stichprobe zu der Stichprobe mit ausschließlich parallelen Daten erfolgt im Entscheidungsalgorithmus zu früh. Es sind zunächst die anderen Verfahren, die zu einer verbesserten Überlappung und Balanciertheit führen können (Trimming, Gewichtungsmethode), anzuwenden.
- cc) Es ist nicht sachgerecht, sofort nach Feststellung einer nicht ausreichenden Überlappung im 1. Schritt der PS-Analyse in allen weiteren Schritten nur noch die Stichprobe mit ausschließlich parallelen Daten zu verwenden.
- dd) Die Stichproben der zeitlich parallel und nicht parallel erhobenen Daten sind auch deskriptiv zu vergleichen und bei zentralen Auswertungen der kombinierten bzw. der Teilstichprobe ist die jeweils andere Stichprobe für

Sensitivitätsanalysen zu verwenden.

Die Mängel sind zu beheben.

d) Auswertung der Datenerhebung: *Geplante Analysen*

Im Zusammenhang mit der Prüfung auf Vergeblichkeit gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass eine nicht ausreichende Fallzahl ggf. bereits für einen einzelnen „key endpoint“ ausreichend ist, um die Beobachtung für die jeweilige Population zu beenden. In einem solchen Fall sollen die Ergebnisse nicht ausgewertet werden. Beides ist nicht sachgerecht. Die Prüfung auf Vergeblichkeit muss die Gesamtschau aller Daten umfassen. Die entsprechenden Berichte zu den Zwischenanalysen müssen daher alle bis dahin erhobene Ergebnisse und die zugehörigen Analysen vollständig enthalten. Darüber hinaus muss die Entscheidung für oder gegen eine Fortsetzung der Beobachtung der Population in Abstimmung mit dem G-BA auf Basis des jeweiligen Zwischenberichts getroffen werden.

Die genannten Punkte sind im Studienprotokoll zu ergänzen.

II. Der Beschluss tritt, ungeachtet seiner Veröffentlichung, erst am 1. Februar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken