

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) –
Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf.....	4

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

In seiner Sitzung am 4. Februar 2021 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und die Auswertung der gewonnenen Daten umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA am 1. August 2022 fristgerecht die überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 3.01 vom 13. Juli 2022) übermittelt. Die Studienunterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft.

Es wird festgestellt, dass der pharmazeutische Unternehmer die im Feststellungsbeschluss vom 20. Januar 2022 genannten Auflagen im Studienprotokoll sowie im SAP für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht vollständig umgesetzt hat.

Die mit Feststellungsbeschluss vom 20. Januar 2022 beauftragte Einstufung des Confounders „Alter bei Symptombeginn“ in den Subpopulationen der symptomatischen Patientinnen und Patienten als „sehr wichtig“ statt „weniger wichtig“, wurde nicht umgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass die Einstufung der Wichtigkeit der einzelnen Confounder durch klinische Experten erfolgte und eine Änderung der Einstufung zu einer falschen Darstellung der Einstufung durch die klinischen Experten führen würde. Davon unabhängig ergäben sich aus der unterschiedlichen Einstufung keinerlei Konsequenzen für die Analysen. Dem kann seitens des G-BA nicht gefolgt werden: Auf Anforderung des G-BA kann ein Confounder abweichend von der Einstufung der vom pharmazeutischen Unternehmer konsultierten klinischen Experten als „sehr wichtig“ eingestuft werden, ohne dass die Dokumentation der Einstufung durch die klinischen

Experten im Studienprotokoll geändert werden müsste. Die Einstufung hat zudem potenziell bedeutsame Konsequenzen für die Analysen und die Ergebnisinterpretation der Subpopulationen. Confounder, die als „sehr wichtig“ eingestuft werden, sind laut Studienprotokoll essenziell für die Adjustierung statistischer Analysen. Confounder, die als „weniger wichtig“ eingestuft werden, sollten in statistischen Analysen kontrolliert werden, valide Ergebnisse sind jedoch auch gültig, wenn für einzelne Confounder dieser Kategorie nicht kontrolliert werden kann. Der Confounder „Alter bei Symptombeginn“ muss daher als „sehr wichtig“ eingestuft werden.

Des Weiteren wurde die im Feststellungsbeschluss vom 20. Januar 2022 des G-BA geforderte Planung für Sensitivitätsanalysen bezüglich der parallel und nicht parallel erhobenen Daten zu Nusinersen im vorliegenden SAP und Studienprotokoll (Version 3.01 vom 13. Juli 2022) nicht umgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass nicht mehr zwischen parallel und nicht parallel erhobenen Daten unterschieden werde, da relativ wenige Patientinnen bzw. Patienten vor Start des Compassionate Use Programms von Onasemnogen-Abeparvovec eingeschlossen werden. Dem kann seitens des G-BA nicht gefolgt werden: Die Daten aus dem Statusbericht des pharmazeutischen Unternehmers legen nahe, dass ein relevanter Teil der bisher für die AbD-Studie berücksichtigten Daten zu Nusinersen vor Beginn der Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec erhoben wurde. Die geforderte Planung für Sensitivitätsanalysen bezüglich der parallel und nicht parallel erhobenen Daten zu Nusinersen muss daher umgesetzt werden.

Die vorgelegte Version 3.01 des Studienprotokolls und des SAP vom 13. Juli 2022 umfassen nicht nur Änderungen, die sich durch die Auflagen des G-BA im Feststellungsbeschluss vom 20. Januar 2022 ergeben haben. Der pharmazeutische Unternehmer verweist bezüglich weiterer Änderungen auf die Empfehlungen des G-BA, die in den Tragenden Gründen zum Feststellungsbeschluss vom 20. Januar 2022 beschrieben sind. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass sich insbesondere durch die Umsetzung der ausdrücklichen Empfehlung des G-BA, das RESTORE-Register als sekundäre Datenquelle vorzusehen, eine Vielzahl von Ergänzungen ergeben hätten. Es wurden jedoch auch über die Auflagen und die Empfehlungen des G-BA hinaus weitreichende Änderungen vorgenommen. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine eindeutige und vollständige Kennzeichnung aller Änderungen vorgenommen, zudem finden sich im Studienprotokoll und SAP durch die vorgenommenen Änderungen innerhalb der Dokumente und zwischen den Dokumenten bedeutsame Inkonsistenzen, auch bei zentralen inhaltlichen Punkten¹. Die Auswirkungen dieser Änderungen auf die AbD-Studie unter Verwendung des SMARtCARE-Registers als primäre Datenquelle bleiben daher unklar. Alle Änderungen, die über die Auflagen des G-BA im Feststellungsbeschluss vom 20. Januar 2022 hinausgehen, sind entsprechend rückgängig zu machen.

Bei der erneuten Einreichung der überarbeiteten Version des Studienprotokolls und des SAP ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass die durchgeführten Änderungen vollständig und eindeutig nachvollzogen werden können. Hierfür ist regelhaft eine Version der Dokumente einzureichen, in der die Änderungen im Detail gekennzeichnet

1 IQWiG-Bericht – Nr. 1417: Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans 3. Addendum zum Auftrag A20-61, Addendum A22-84, Stand: 06.09.2022.

wurden (z.B. Streichung gelöschter Passagen, Unterstreichung hinzugefügter Passagen), sowie eine aktuelle Version der Dokumente ohne Kenntlichmachung der Änderungen.

Änderungen, welche sich nicht aus dem im vorliegenden Feststellungsbeschluss und den zugehörigen Tragenden Gründen dargelegten Anpassungsbedarf ergeben, sind gesondert zu begründen und müssen in einem separaten Addendum zum Studienprotokoll bzw. SAP vorgelegt werden.

Zudem ist festzustellen, dass die Aussage des pharmazeutischen Unternehmers, dass der G-BA die ausdrückliche Empfehlung gegeben habe, das RESTORE-Register als sekundäre Datenquelle für die AbD-Studie vorzusehen, nicht sachgerecht ist. Die entsprechende Empfehlung des G-BA in den Tragenden Gründen zum Feststellungsbeschluss vom 20. Januar 2022 lautet wie folgt: „Der G-BA empfiehlt, die im Beschluss zur Forderung der AbD beschriebenen Anforderungen zur Einbindung weiterer Register im Studienprotokoll aufzuführen und die notwendigen Bezüge zu den jeweiligen Ausführungen im Studienprotokoll zur AbD, z. B. zur Source Data Verification, herzustellen. Studienprotokoll und SAP zur Datenerhebung im SMArtCARE-Register könnten dann Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer internationaler Register einschließlich des RESTORE-Registers sein.“ Statt einer direkten Integration allein des RESTORE-Registers in das Studienprotokoll und den SAP und den damit verbundenen weitreichenden Änderungen an diesen Dokumenten müsste der pharmazeutische Unternehmer die genannte Empfehlung des G-BA berücksichtigen.

Der pharmazeutische Unternehmer wird verpflichtet, die genannten, für zwingend erforderlich erachtete Anpassungen im Studienprotokoll und im SAP (Version 3.01 vom 13. 2022) vorzunehmen. Die überarbeiteten, finalen Versionen des Studienprotokolls und des SAP sind dem G-BA im Zuge der 1. Zwischenanalyse 36 Monate nach Beschlussdatum der Forderung der AbD einzureichen.

Der G-BA behält sich bei Nichtbeachtung der Auflagen vor, die Daten aus der Studie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bei der späteren Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec unter Verweis auf methodische Mängel der Erhebung zurückzuweisen oder anderweitige Sanktionen bis hin zum Abbruch der anwendungsbegleitenden Datenerhebung an die Nichtumsetzung der Auflagen zu knüpfen.

3. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA zur Überprüfung, ob die Auflagen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec gemäß den Angaben im Beschluss vom 20. Januar 2022 umgesetzt worden sind, das überarbeitete Studienprotokoll sowie einen überarbeiteten SAP übermittelt. Die Unterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des IQWiG geprüft.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG AbD und im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Die erneute Prüfung hat ergeben, dass der pharmazeutischen Unternehmer die im Feststellungsbeschluss vom 20. Januar 2022 genannten Auflagen im Studienprotokoll sowie im SAP für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von

Auswertungen nicht vollständig umgesetzt hat und weiterhin Anpassungen an den Studienunterlagen für zwingend erforderlich erachtet werden.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 daher einvernehmlich beschlossen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung nur unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass die im Beschluss genannten und für die Umsetzung der Anforderungen nach § 58 Absatz 1 Nummer 1 VerfO als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen (Version 3.01 vom 13. Juli 2022) vorgenommen werden.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	12. September 2022 6. Oktober 2022	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP)
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP)
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP)

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken