

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 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 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 der pharmazeutische Unternehmer den im Feststellungsbeschluss vom 20. Oktober 2022 und im Änderungsbeschluss vom 21. September 2023 genannten Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen sachgerecht umgesetzt hat. An den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls (Version 4.01 vom 26. Januar 2024) und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 4.00 vom 8. Januar 2024) ergibt sich jedoch weiterer Anpassungsbedarf. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann daher nur unter der Auflage weitergeführt werden, dass folgende, für die Umsetzung der Anforderungen nach § 58 Absatz 1 Nummer 1 VerfO als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 4.01 vom 26. Januar 2024) und dem SAP (Version 4.00 vom 8. Januar 2024) vorgenommen werden:

- a) Interpretation der Daten (Confounder): Ulnar CMAP

In der 4. Version der Studienunterlagen wurde das für eine Sensitivitätsanalyse zur Confounderadjustierung vorgesehene „Ulnar Compound muscle action potential (CMAP)“ aufgrund fehlender Daten als Confounder gestrichen. Die Begründung für die Streichung ist nicht ausreichend. Die Konsequenz der fehlenden Daten und der dadurch fehlenden Sensitivitätsanalyse sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Dieses Vorgehen ist in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

b) Interpretation der Daten (Confounder): CHOP-INTEND

In der 4. Version der Studienunterlagen wurde für den Confounder „Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)“ aufgrund der Entwicklungen bei der Studiendurchführung die neue Kategorie („n.a.“) eingefügt. Die Begründung ist nicht ausreichend. Sofern die Kategorie „n.a.“ eingefügt wurde, um diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigen zu können, bei denen der CHOP-INTEND nicht erhoben wird, ist sicherzustellen, dass fehlende Werte bei Patientinnen und Patienten, bei denen der CHOP-INTEND theoretisch erhoben werden kann, imputiert werden.

Das Vorgehen ist in den Studienunterlagen entsprechend zu beschreiben.

c) Auswertung der Daten: Confounding bei Subgruppenanalysen

In der 4. Version der Studienunterlagen wurde eine Passage zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen gestrichen, in der angegeben war, dass für jede auf einem Confounder basierende Subgruppenanalyse eine neue Propensity Score-Gewichtung gemäß der im SAP beschriebenen Verfahren bestimmt wird, wobei der Confounder selbst nicht Teil der logistischen Regression ist. Die Streichung ist nicht sachgerecht, da dies potenziell Verzerrungen zur Folge haben kann.

In den Studienunterlagen ist ein angemessenes Verfahren zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen zu ergänzen.

d) Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

In der 4. Version der Studienunterlagen bestehen Inkonsistenzen zwischen Studienprotokoll und SAP bei den Angaben zu den Sensitivitätsanalysen. Darüber hinaus wurde im SAP die zusätzliche Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung von „Carry-over“-Effekten von Nusinersen, bei der als Zeitpunkt der Zensierung der Zeitpunkt der theoretisch nächsten Applikation von Nusinersen festgelegt wird, aufgrund der Ergänzung des Komparators um Risdiplam gestrichen. Dies ist nicht sachgerecht.

Die Sensitivitätsanalyse zur Berücksichtigung von „Carry-over“-Effekten von Nusinersen bei Behandlungswechsel ist daher in den Studienunterlagen beizubehalten, zudem sind die Inkonsistenzen bei den Angaben zu den Sensitivitätsanalysen zu beheben.

e) Auswertung der Daten: Confounderadjustierung

Der pharmazeutische Unternehmer plant für die Hauptanalysen eine Confounderadjustierung anhand des Standardized Mortality Ratio Weighting (SMRW-Gewichtung) und der Fine Stratification Weights (FSW), welche sich auf den Average Treatment Effect among Treated (ATT) beziehen. Die geplanten Analysemethoden sind nicht sachgerecht.

In den Studienunterlagen sind geeignete Analysemethoden, welche sich auf den Average Treatment Effect (ATE) beziehen, zu hinterlegen.

f) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern

Die in den Studienunterlagen beschriebene Methode der multiplen Imputation mittels Fully Conditional Specification (FCS) / Chained Equations (MICE) für fehlende Werte bei Confoundern ist prinzipiell geeignet. Aus den Angaben ergibt sich jedoch nicht, wie die multiple Imputation konkret mit der Schätzung der Propensity Scores und der nachfolgenden Effektschätzung für die Endpunkte zusammengebracht werden soll.

Das genaue Vorgehen ist vom pharmazeutischen Unternehmer in den Studienunterlagen zu spezifizieren.

g) Auswertung der Daten: finale Fallzahlschätzung

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Addendum 4 des aktuellen Studienprotokolls Version 4.01 eine aktualisierte Fallzahlschätzung und eine Prüfung auf Vergeblichkeit vor. Er weist jedoch gleichzeitig auf relevante Unsicherheiten hin, aufgrund derer eine finale Fallzahlschätzung sowie eine Prüfung auf Vergeblichkeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll machbar seien.

Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Gründe mit Bezug auf die Unsicherheit der Entwicklung der Patientenzahlen im weiteren Verlauf der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind nachvollziehbar. Im Studienprotokoll ist festzulegen, dass eine finale Fallzahlschätzung sowie eine Prüfung auf Vergeblichkeit zur 2. Zwischenanalyse erfolgt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers ist zur Vermeidung von Inkonsistenzen zu prüfen, ob der hier dargelegte Änderungsbedarf im Studienprotokoll zu entsprechenden Folgeänderungen im SAP führt und umgekehrt.

- II. Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA zum 4. August 2025 vorzulegen.

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken