

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)