



IQWiG-Berichte – Nr. 1417

**Anwendungsbegleitende  
Datenerhebung zu  
Onasemnogen-Abeparvovec:  
Prüfung des Studienprotokolls  
und des statistischen  
Analyseplans**

**3. Addendum zum Auftrag A20-61**

**Addendum**

Auftrag: A22-84  
Version: 1.0  
Stand: 06.09.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans – 3. Addendum zum Auftrag A20-61

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

02.08.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-84

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Thomas Kaiser
- Ralf Bender
- Guido Skipka

**Schlagwörter**

Onasemnogen Abeparvovec, Muskelatrophie – spinale, Register, Nutzenbewertung, Forschungsdesign, Peer Review – Forschung

**Keywords**

Onasemnogene Abeparvovec, Muscular Atrophy – Spinal, Registries, Benefit Assessment, Research Design, Peer Review – Research

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Onasemnogen-Abeparvovec</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen und zum Inhalt des vorliegenden Addendums</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU</b> .....	<b>3</b>
2.2.1 Fragestellung gemäß PICO: Outcome (Nebenwirkungen).....	3
2.2.2 Studiendesign: Prospektive / retrospektive Datenerhebung .....	3
2.2.3 Studiendesign: Auswahl von Confoundern .....	4
2.2.4 Auswertung der Datenerhebung: Confounderadjustierung .....	5
2.2.5 Auswertung der Datenerhebung: Confounderadjustierung .....	6
2.2.6 Auswertung der Datenerhebung: Analyse der Endpunkte .....	7
2.2.7 Auswertung der Datenerhebung: Geplante Analysen .....	8
<b>2.3 Beispielhafte Beschreibung der Defizite in den vom pU vorgelegten Unterlagen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4 Zusammenfassung und Fazit</b> .....	<b>11</b>
<b>3 Literatur</b> .....	<b>13</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
CRF	Case Report Form
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Affairs
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
PS	Propensity Score
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QS-RL	Qualitätssicherungs-Richtlinie
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMN	Survival of Motor Neuron
SP	Studienprotokoll
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 02.08.2022 mit der Prüfung des überarbeiteten Studienprotokolls (SP) und des statistischen Analyseplans (SAP) zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zu Onasemnogen-Abeparvovec beauftragt.

In seiner Sitzung am 04.02.2021 hat der G-BA beschlossen, eine AbD und Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie zu fordern [1,2]. Dem Beschluss liegt unter anderem das vom IQWiG erstellte Konzept für eine AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec zugrunde (Rapid Report A20-61 vom 01.10.2020 [3]).

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die AbD und an Auswertungen durch die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum SP und SAP umgesetzt worden sind, hat der G-BA dem IQWiG die 1. Version dieser Unterlagen übermittelt [4,5] und das IQWiG mit der Prüfung dieser Unterlagen beauftragt. Neben dem G-BA-Beschluss zur Onasemnogen-Abeparvovec sollten die Inhalte der diesbezüglichen Beratungen des pU zur Studienplanung der AbD (2021-B-190 [6], 2021-B-122 [7]) berücksichtigt werden. Die Ergebnisse dieser Prüfung wurden im Addendum A21-107 beschrieben [8]. Darauf basierend hat der G-BA den pU über den noch bestehenden Anpassungsbedarf informiert. Der G-BA hat eine vom pU eingereichte 2. Version des SP und SAP an das IQWiG übermittelt [9,10] und das IQWiG mit der Prüfung der Unterlagen beauftragt. Die Ergebnisse dieser Prüfung wurden im Addendum A21-149 beschrieben [11].

Darauf basierend hat der G-BA mit Beschluss vom 20.01.2022 festgestellt, dass die Verpflichtung des pU, vorab der Durchführung der AbD ein SP sowie einen SAP zu erstellen, unter der Auflage weiterer Anpassungen als erfüllt angesehen wird [12,13]. Die notwendigen Anpassungen wurden im Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 aufgeführt. Der pU hat am 01.08.2022 eine 3. Version des SP und SAP beim G-BA eingereicht [14,15]. Der G-BA hat dem IQWiG diese Unterlagen am 02.08.2022 übermittelt und das IQWiG mit der Prüfung der Unterlagen beauftragt.

Gegenstand des vorliegenden Addendums ist die Prüfung, ob die im Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 beschriebenen Anforderungen in der am 01.08.2022 übermittelten Version des SP und SAP [14,15] vollständig umgesetzt wurden.

## **2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Onasemnogen-Abeparvovec**

### **2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen und zum Inhalt des vorliegenden Addendums**

Der pU hat begleitend zu den aktualisierten Versionen 3.01 des SP und des SAP (jeweils in der Version vom 13.07.2022) dem G-BA ein Schreiben übermittelt, in dem er sein Vorgehen zur Überarbeitung des SP und SAP darlegt. Er gibt darin an, dass die „Änderungen ... im Detail sowohl in den Abschnitten ‚Revision history‘ von Studienprotokoll und SAP als auch in Abschnitt 1.3.4 des Studienprotokolls beschrieben“ worden seien, und dass sich „insbesondere durch die Umsetzung der ausdrücklichen Empfehlung des G-BA, das RESTORE-Register als sekundäre Datenquelle vorzusehen, ... sich eine Vielzahl von Ergänzungen“ ergeben hätten [16]. Die vorgelegten neuen Versionen des SP und des SAP umfassen also nicht nur Änderungen, die sich durch die Auflagen des G-BA ergeben haben, die im Feststellungsbeschluss des G-BA vom 20.01.2022 beschrieben sind [12]. Zu weiteren Änderungen verweist der pU, auch im SP selbst, auf Empfehlungen des G-BA, die in den Tragenden Gründen zum Feststellungsbeschluss vom 20.01.2022 beschrieben sind [13].

Allerdings enthalten die beiden Dokumente eine Vielzahl weiterer Änderungen, die weder aus Abschnitt 1.3.4 des SP noch aus der jeweiligen Revision history des SP bzw. des SAP vollständig und eindeutig hervorgehen. Der pU hat keine Versionen mit eindeutiger Kennzeichnung aller Änderungen vorgelegt, wie dies bei derart weitreichenden Änderungen sinnvoll und notwendig gewesen wäre. Teilweise werden generische Anpassungen, insbesondere aufgrund der Integration des RESTORE-Registers, beschrieben, ohne dass deutlich wird, welche Abschnitte im Einzelnen von diesen Änderungen betroffen sind. Überdies sind SP und SAP zum Teil durch vom pU vorgenommene Änderungen in sich und untereinander inkonsistent, auch bei zentralen inhaltlichen Punkten wie der Liste der zu berücksichtigenden Confounder. Beispiele für die Unvollständigkeit der Änderungsbeschreibung und die Inkonsistenz der Dokumente finden sich in Abschnitt 2.3.

Unabhängig von diesen Defiziten wurde geprüft, ob die Auflagen des G-BA vom 20.01.2022 durch den pU umgesetzt wurden. Die Prüfungen beziehen sich dabei ausschließlich auf die für die AbD relevanten Analysen, die vom pU als „G-BA approach“ bezeichnet werden. Darüber hinaus bezieht sich die Prüfung darauf, dass die Analysen für das SMARtCARE-Register isoliert durchgeführt werden, da dieses die primäre Datenquelle für die AbD darstellt. Das Ergebnis der Prüfung findet sich in Abschnitt 2.2.

In Abschnitt 2.4 werden die Prüfung der Umsetzung der Auflagen und die Beschreibung der Defizite der vom pU übermittelten Unterlagen in einem Fazit zusammengefasst.

## **2.2 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU**

### **2.2.1 Fragestellung gemäß PICO: Outcome (Nebenwirkungen)**

#### **Auflage des G-BA**

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.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Im SMARtCARE-Register werden im Falle des Versterbens auch Angaben zur Todesursache festgehalten. Diese Angaben werden herangezogen, um einen Todesfall als durch ein UE bedingt zu klassifizieren. Nur solche Todesfälle, nicht aber Todesfälle jeglicher Ursache, werden neben UEs, die zur Hospitalisierung führen, als SUE gewertet.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht.

### **2.2.2 Studiendesign: Prospektive / retrospektive Datenerhebung**

#### **Auflage des G-BA**

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.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Retrospektive Daten zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden bereits in der Version 2.02 des Studienprotokolls berücksichtigt. Es wurde jedoch ein Kriterium zur Endpunktoperationalisierung im SMARtCARE-CRF übersehen und korrigiert (Kriterium 2 in Tabelle A63 in der vorliegenden Version 3.01 des Studienprotokolls).



### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht. Die Beschreibung der Änderungen durch den pU ist jedoch unvollständig (es wurde z. B. auch Abschnitt 7.3 im SP zu retrospektiven Daten entsprechend geändert) und inhaltlich falsch (Tabelle A63 im SP bezieht sich nicht auf Endpunktoperationalisierungen, sondern auf Einschlusskriterien).

#### **2.2.3 Studiendesign: Auswahl von Confoundern**

##### **Auflage des G-BA**

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.

##### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Die Einstufung der Wichtigkeit der einzelnen Confounder erfolgte nicht durch den pU, sondern durch klinische Experten. Eine Änderung der Einstufung ist nicht möglich, da dies zu einer falschen Darstellung der Einstufung durch die Experten führen würde. Davon unabhängig ist es nicht wichtig, ob ein Confounder als „sehr wichtig“ oder „weniger wichtig“ eingestuft wird, da sich hieraus keinerlei Konsequenzen für die Analysen ergeben. Dies wurde im Studienprotokoll detaillierter beschrieben.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Sowohl die oben beschriebenen Angaben zur Umsetzung durch den pU als auch die Umsetzung selbst sind nicht sachgerecht.

Die Einstufung der Relevanz der einzelnen Confounder durch die klinischen Experten ist im Anhang A1 des Studienprotokolls beschrieben und kann unverändert beibehalten werden. Für die Zwecke der AbD kann auf Anforderung des G-BA ein Confounder abweichend von den klinischen Experten als „sehr wichtig“ eingestuft werden, ohne dass deshalb diese Dokumentation der Einstufung durch die klinischen Experten in Anhang A1 geändert und falsch dargestellt werden müsste. Die Änderung der Einstufung kann im Abschnitt 8.6.1 „Confounder identification and validation“ explizit beschrieben und begründet werden. Auch an anderen Stellen des Studienprotokolls beschreibt der pU, dass es zwischen den Vorgaben des G-BA und der Einschätzung klinischer Experten unterschiedliche Sichtweisen gegeben habe, z. B. im Abschnitt 2.1 „Pre-specification of two analysis approaches“ zur Begründung eines zusätzlichen „NGT approach“.

Darüber hinaus ist die Aussage des pU, dass sich aus der Einstufung der Wichtigkeit der Confounder keinerlei Konsequenzen für die Analysen ergeben, nicht nachvollziehbar. Im Gegenteil unterscheidet der pU „sehr wichtige“ und „weniger wichtige“ Confounder im Abschnitt 8.6.1 „Confounder identification and validation“ wie folgt:

- Sehr wichtig: Signifikanter Effekt auf Endpunkte, essenziell für die Adjustierung statistischer Analysen
- Weniger wichtig: Moderater Effekt auf Endpunkte, sollten in statistischen Analysen kontrolliert werden. Falls für einzelne Confounder dieser Kategorie nicht kontrolliert werden kann, sind die Ergebnisse dennoch gültig

Zusammenfassend ist die Auflage des G-BA, den Confounder „Alter bei Symptombeginn“ in den Subpopulationen der symptomatischen Patientinnen und Patienten als „sehr wichtig“ einzustufen, nicht erfüllt, mit potenziell bedeutsamen Konsequenzen für die Analysen und die Ergebnisinterpretation dieser Subpopulationen.

## 2.2.4 Auswertung der Datenerhebung: Confounderadjustierung

### Auflage des G-BA

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:

- 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.
- 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.
- 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.

### Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

- Die Überlappung wird grafisch analysiert. Da es kein etabliertes Kriterium für eine ausreichende Überlappung gibt, wird ein Wert von 50 % als ausreichende Überlappung angesehen.

- Das Kriterium für die Balanciertheit ( $> 0,2$  SMD) wird für alle Analysen einheitlich angewendet. Wird das Kriterium verletzt, werden nur naive Vergleiche durchgeführt.
- Baseline-Charakteristika werden sowohl für die Patientinnen und Patienten beschrieben, die in die analysierten Populationen eingegangen sind, als auch für diejenigen, die dort nicht berücksichtigt wurden (z. B. aufgrund von Trimming).

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Für die Untersuchung der Überlappung werden zwei Ansätze beschrieben. Laut SAP soll – sofern möglich – die flächenmäßige Überlappung der Propensity-Score-Dichten berechnet werden und mindestens 50 % betragen. Dieser Ansatz des pU ist sachgerecht.

Sollte dies nicht möglich sein, soll der Anteil der nicht getrimmten Population von der Gesamtpopulation berechnet werden. Es ist jedoch unklar, in welchen Situationen der erste Ansatz (flächenmäßige Überlappung) nicht berechenbar sein sollte, da die flächenmäßige Überlappung zweier Verteilungen immer berechnet werden kann. Dieser zweite Ansatz sollte daher gestrichen werden, auch wenn er die Verwertbarkeit der Analysen nicht in Frage stellt.

Die vom pU vorgenommenen Änderungen zur Balanciertheit sind sachgerecht.

Die vom pU vorgenommenen Änderungen zur Charakterisierung der Zielpopulation (nach Trimming und Gewichtung) sind sachgerecht. Die ebenfalls in den Auflagen geforderte Begründung, dass die Zielpopulation (nach Trimming und Gewichtung) für die Ausgangsfragestellung angemessen ist, fehlt zwar in der Auflistung der Änderungen durch den pU, wurde aber ergänzt. Sie findet sich in der Beschreibung des Inhalts der Zwischenberichte und der finalen Analyse in Abschnitt 8.5 des SP.

### **2.2.5 Auswertung der Datenerhebung: Confounderadjustierung**

#### **Auflage des G-BA**

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:

- Die Kriterien zur Modellauswahl (Überlappung und Balanciertheit) sind, wie unter Punkt 2a) dargestellt, nicht sachgerecht.
- Es fehlt eine konkrete Angabe, wie das im Entscheidungsalgorithmus angegebene Trimming durchgeführt werden soll.
- 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.

### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

- Zum Thema „Überlappung“ wird auf die zuvor beschriebene Umsetzung verwiesen. Das Kriterium für die Balanciertheit wurden überarbeitet.
- Das Vorgehen zum Trimming wurde genauer beschrieben.
- Der Matching-Ansatz wurde aus der Auswertungsstrategie gestrichen.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Änderungen des pU zur Überlappung sind weitgehend sachgerecht, bestehende Defizite sind ohne inhaltliche Konsequenz für die AbD (siehe auch Abschnitt 2.2.4).

Die Änderungen des pU zur Balanciertheit sind sachgerecht.

Aufgrund der Anpassungen des pU zur Überlappung sind auch die Ausführungen zum Trimming sachgerecht.

Die vom pU vorgenommene Streichung des Matching-Ansatzes ist sachgerecht.

## **2.2.6 Auswertung der Datenerhebung: Analyse der Endpunkte**

### **Auflage des G-BA**

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:

- Das Kriterium für eine ausreichende Überlappung ist, wie unter Punkt 2a) dargestellt, nicht sachgerecht.
- 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.
- 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.
- 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.

### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

- Zum Thema „Überlappung“ wird auf die zuvor beschriebene Umsetzung verwiesen.
- Zu den anderen 3 genannten Punkten wird zusammenfassend festgestellt, dass nicht mehr zwischen parallel und nicht parallel erhobenen Daten unterschieden wird, da relativ wenige Patientinnen bzw. Patienten vor Start des Compassionate Use Programms von Onasemnogen-Abeparvovec eingeschlossen werden.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Änderungen des pU zur Überlappung sind weitgehend sachgerecht, bestehende Defizite sind ohne inhaltliche Konsequenz für die AbD (siehe auch Abschnitt 2.2.4).

Die Änderungen des pU zu nicht parallel erhobenen Daten sind nur teilweise sachgerecht. Zwar ist der generelle Einbezug der nicht parallel erhobenen Daten in die Auswertungsstrategie sachgerecht. Gemäß Auflage des G-BA sollten jedoch Sensitivitätsanalysen bezüglich der parallel und nicht parallel erhobenen Daten geplant werden. Dies fehlt im vorliegenden SP und SAP.

Darüber hinaus weist der pU im SAP darauf hin, dass nicht parallel beobachtete Populationen nicht verglichen werden sollten, da dies nach seiner Ansicht zu einer Verletzung der Annahme der Positivität führt. Denn aufgrund der späteren Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec konnten Patientinnen und Patienten, die vor dieser Zulassung mit Nusinersen behandelt wurden, nicht beide Therapien erhalten. Entscheidend ist jedoch nicht, ob tatsächlich beide Therapien administrativ zur Verfügung standen, sondern ob die Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen behandelt wurden, zu diesem Zeitpunkt auch für eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec prinzipiell geeignet gewesen wären. Die Aussage des pU, dass in einem solchen Fall aus administrativen Gründen nicht zur Verfügung stehender Therapieoptionen grundsätzlich die Positivitätsannahme verletzt sei, ist falsch. Beispielsweise wäre damit auch jeder Vergleich zweier Interventionen auf Basis zweier einarmiger Interventionsstudien mittels Propensity-Score-Adjustierung unmöglich. Denn in einarmigen Studien steht per Definition nur die jeweils getestete Intervention zur Verfügung, nicht jedoch die jeweils andere Therapie.

Zusammenfassend sind die Änderungen des pU nur teilweise sachgerecht. Es fehlen Sensitivitätsanalysen bezüglich der parallel und nicht parallel erhobenen Daten. Die Ausführungen des pU zur Verletzung der Positivitätsannahme sind falsch. Sie widersprechen zudem den Grundannahmen kausaler Inferenz. Unabhängig davon haben diese Ausführungen keine inhaltliche Konsequenz für die AbD.

## **2.2.7 Auswertung der Datenerhebung: Geplante Analysen**

### **Auflage des G-BA**

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.

### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Die Ausführungen in Version 2.02 des SAP waren missverständlich und wurden vom G-BA daher anders interpretiert, als dies beabsichtigt war. Es war immer geplant, dass die Studie nur dann beendet werden sollte, wenn für keinen „key endpoint“ eine ausreichende Fallzahl zu erreichen ist. Auch war beabsichtigt, die Ergebnisse in jedem Zwischenbericht vollständig zu berichten. Dies wurde klarer beschrieben. Es wurde zudem ergänzt, dass die Entscheidung für oder gegen eine Fortsetzung der Beobachtung einer Population in Abstimmung mit dem G-BA getroffen wird.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Änderungen des pU sind sachgerecht. Sie betreffen allerdings im Gegensatz zu den Angaben des pU insbesondere auch das SP und nicht nur den SAP.

### **2.3 Beispielhafte Beschreibung der Defizite in den vom pU vorgelegten Unterlagen**

Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben wurde, enthalten das SP und der SAP eine Vielzahl an Änderungen, die weder aus Abschnitt 1.3.4 des SP noch aus der jeweiligen Revision history des SP bzw. des SAP vollständig und eindeutig hervorgehen. Teilweise werden generische Anpassungen beschrieben, ohne die im einzelnen betroffenen Abschnitte vollständig zu benennen und die betroffenen Abschnitte eindeutig zu kennzeichnen. Überdies finden sich innerhalb der Dokumente und zwischen den Dokumenten bedeutsame Inkonsistenzen, die durch Änderungen hervorgerufen wurden, welche wiederum z. T. nicht als solche benannt wurden. Nachfolgend werden Beispiele für die beschriebenen Defizite aufgeführt:

- Die Liste der zu berücksichtigenden Confounder wurde im SAP um den Confounder „Treatment delay“ erweitert. Der SAP ist inkonsistent zum SP, da dieser Confounder in der Liste der zu berücksichtigenden Confounder im SP nicht enthalten ist. Die Änderung ist in der Revision history des SAP nicht benannt.
- Im SAP wurde für den Confounder „Motoric function: CHOP-INTEND“ eine neue Kategorie („n.a.“) eingefügt, die gleichzeitig als Referenzkategorie benannt wurde. Die Änderung ist in der Revision history des SAP nicht benannt.
- Im SP wurden die Einschlusskriterien für die Studienzentren geändert. Der Bezugszeitraum für den Nachweis einer ausreichenden Erfahrung wurde auf den 3-

Jahres-Zeitraum 2019 bis 2021 geändert, in Version 2.02 wurde als Bezugszeitraum 2018 bis 2020 angegeben. Die Änderung ist in der Revision history des SP nicht benannt. Der SP ist in sich inkonsistent, da die geänderten Einschlusskriterien bei der Benennung der zu berücksichtigenden Zentren des SMARtCARE-Registers nicht beachtet werden. Im Gegenteil wird dort weiterhin unverändert auf eine Analyse verwiesen, die vor Abschluss des Jahres 2021 durchgeführt wurde, den neuen Zeitraum also gar nicht vollständig umfassen kann.

- In Version 2.02 des Studienprotokolls wurde dargelegt, dass alle Studienzentren von „flying study nurses“ unterstützt werden. In der jetzt vorliegenden Version wurde diese Maßnahme ersatzlos gestrichen. Die Änderung ist in der Revision history des SP nicht benannt.
- Im SP wurde eine Passage zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen gestrichen. Diese Änderung ist in der Revision history des SP nicht benannt.
- Die Liste der relevanten Variablen im SMARtCARE-Register im SP wurde an mehreren Stellen geändert, ohne dass dies in der Revision history des SP benannt wird. Dies betrifft zum Beispiel:
  - die Streichung der Erhebung vor oder zu Baseline bei der Variable „Start of ventilator use“;
  - die Streichung der Erhebung nach Baseline für die Instrumente HFMSE und RULM.
- In der Revision history des SAP wird angegeben, dass Abschnitt 4 (Endpoints) aufgrund der Integration des RESTORE-Registers überarbeitet wurde. In Abschnitt 4 wurden demnach generische Definition verwendet und konkrete Operationalisierungen in einen Anhang A1 des SAP ausgelagert. Allerdings haben sich dadurch im Vergleich zur Version 2.02 des SAP mehrere inhaltliche Änderungen ergeben, die nicht in der Revision history des SAP benannt sind. Beispiele hierfür sind:
  - Für einzelne Beatmungsendpunkte wurde in Version 2.02 die Kombination „intermittent ventilator support at day time and continuous at night“ gefordert, während in Version 3.01 in Kapitel 4.1.5 des SAP nur „intermittent ventilator support at day time“ gefordert wird. Dies wiederum ist inkonsistent zum SP, da dort in der in Version 3.01 neu ergänzten Anhangstabelle A72 unverändert die bereits in Version 2.02 genannte Operationalisierung aufgeführt wird. Die Auslagerung der Endpunktdefinitionen in diese neue Anhangstabelle A72 wiederum ist in der Revision history des SP nicht genannt.
  - Während in Version 2.02 des SAP das Vorgehen zur Zensierung für jeden Endpunkt jeweils separat beschrieben wurde, wird in Version 3.01 jeweils auf einen Abschnitt verwiesen, in dem das Vorgehen zur Zensierung beschrieben werden soll. Der entsprechende Zensierungsabschnitt umfasst jedoch nicht alle Konstellationen, sodass für manche Endpunkte das Vorgehen zur Zensierung unklar bleibt (z. B. für den Endpunkt AE\_ppy [unerwünschte Ereignisse pro Patientenjahr]).

- Der SP und der SAP wurden über die generische Beschreibung der Endpunkte hinaus aufgrund der Integration des RESTORE-Registers an mehreren weiteren Stellen überarbeitet. Dies betrifft u. a. die Abschnitte 2.1, 5.1, 6, 7.3 und 10 des SP. Allerdings wird in der Revision history nur Abschnitt 6 im Zusammenhang mit einer Überarbeitung aufgrund der Integration des RESTORE-Registers genannt.

Zusammenfassend hat der pU über die Auflagen und die Empfehlungen des G-BA vom 20.01.2022 hinaus weitreichende Änderungen am SP und SAP vorgenommen. Teilweise haben diese zu Inkonsistenzen innerhalb und zwischen den Dokumenten geführt. Dies gilt auch für generische Änderungen aufgrund der Integration des RESTORE-Registers. Es fehlt eine vollständige und eindeutige Kennzeichnung der Änderungen. Die Auswirkungen dieser Änderungen auf die AbD unter Verwendung des SMARtCARE-Registers als primäre Datenquelle bleiben daher unklar.

### **Ergänzende Hinweise zur Integration des RESTORE-Registers**

Ergänzend sei im Zusammenhang mit der Integration des RESTORE-Registers darauf hingewiesen, dass der pU hierbei teilweise im deutlichen Widerspruch zur Empfehlung des G-BA steht. So gibt der pU an, dass aus seiner Sicht der G-BA trotz Unterschieden in den Gesundheitssystemen und bezüglich der Erstattung von Arzneimitteln implizit die Zustimmung zur Einbindung des RESTORE-Registers gegeben hat. Er begründet dies damit, dass der G-BA aus seiner Sicht die explizite Empfehlung gegeben habe, das RESTORE-Register zu integrieren.

Diese Schlussfolgerung des pU ist jedoch nicht begründet, denn die entsprechende Empfehlung des G-BA 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.“ [13]. Zudem weist der G-BA auch darauf hin, dass „Voraussetzungen für die Einbindung bereits im Konzept des IQWiG [3] für die AbD beschrieben“ sind [13]. In dem genannten Konzept des IQWiG ist im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus internationalen Registern folgendes beschrieben: „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.“. Der pU wurde vom G-BA auch entsprechend beraten [6].

## **2.4 Zusammenfassung und Fazit**

Der pU hat zwar einen Großteil, aber nicht alle Auflagen des G-BA umgesetzt. Folgende Auflagen wurden nicht umgesetzt:

- Die Auflage des G-BA, den Confounder „Alter bei Symptombeginn“ in den Subpopulationen der symptomatischen Patientinnen und Patienten als „sehr wichtig“



einzustufen, wurde nicht erfüllt, mit potenziell bedeutsamen Konsequenzen für die Analysen und die Ergebnisinterpretation dieser Subpopulationen.

- Gemäß Auflage des G-BA sollten Sensitivitätsanalysen bezüglich der parallel und nicht parallel erhobenen Daten geplant werden. Dies fehlt im vorliegenden SP und SAP.

Zudem hat der pU über die Auflagen und die Empfehlungen des G-BA vom 20.01.2022 hinaus weitreichende Änderungen am SP und SAP vorgenommen. Teilweise haben diese zu Inkonsistenzen innerhalb und zwischen den Dokumenten geführt. Dies gilt auch für generische Änderungen aufgrund der Integration des RESTORE-Registers. Mangels vollständiger Auflistung und eindeutiger Kennzeichnung der Änderungen bleibt unklar, welche Auswirkungen die Änderungen auf die AbD unter Verwendung des SMARtCARE-Registers als primäre Datenquelle haben.

Insgesamt sind die vom pU übermittelten Unterlagen in der vorliegenden Version (SP und SAP jeweils in Version 3.01 vom 13.07.2022) keine geeignete Grundlage für die AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec. Notwendig wären insbesondere folgende Anpassungen:

- Die Auflagen des G-BA vom 20.01.2022 müssten vollständig umgesetzt werden.
- Sollte der pU Änderungen über die Auflagen des G-BA hinaus für erforderlich halten, müssten diese jeweils begründet werden, um die Angemessenheit der Änderungen prüfen zu können. Dies gilt auch für eine Umsetzung der Empfehlungen des G-BA vom 20.01.2022, sofern diese nicht vollständig umgesetzt wurden.
- Statt einer direkten Integration allein des RESTORE-Registers in SP und SAP und den damit verbundenen weitreichenden Änderungen an diesen Dokumenten müsste der pU die Empfehlung des G-BA vom 20.01.2022 berücksichtigen: „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.“.
- Zwischen SP und SAP müsste Konsistenz hergestellt werden.

Die sich daraus ergebenden Änderungen müssten vollständig und eindeutig kenntlich gemacht werden, entweder durch eine detaillierte (nicht zusammenfassende oder generische) Auflistung aller Änderungen in der jeweiligen Revision history oder durch eindeutige Kennzeichnung an den jeweiligen Stellen durch Streichung gelöschter Passagen und Unterstreichung hinzugefügter Passagen. Die Kennzeichnung sollte von der jeweiligen Version 2.02 des SP und SAP vom 18.11.2021 ausgehen, da diese Unterlagen dem Feststellungsbeschluss des G-BA vom 20.01.2022 zugrunde lagen.

### 3 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2021 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4702/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_awD\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_D-549\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4702/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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 [online]. 2021 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7293/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_awD\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_D-549\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7293/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_TrG.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-61\\_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-61_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec_rapid-report_v1-0.pdf).
4. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Study Protocol. Protocol Number: COAV101A1DE01. Version: 1.01 (unveröffentlicht). 05.08.2021.
5. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Statistical Analysis Plan. Protocol Number: COAV101A1DE01. Version: 1.01 (unveröffentlicht). 05.08.2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 11.08.2021, Beratungsanforderung 2021-B-190 der Firma Novartis Gene Therapies zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (unveröffentlicht). 09.09.2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 29.06.2021, Beratungsanforderung 2021-B-122 der Firma Novartis Gene Therapies zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (unveröffentlicht). 23.08.2021.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Review des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Onasemnogen-Abeparvovec - Addendum zum Auftrag A20-61 [online]. 2021 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-107\\_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-und-sap\\_addendum-zum-auftrag-a20-61\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-107_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-und-sap_addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf).

9. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Statistical Analysis Plan. Protocol Number: COAV101A1DE01. Version: 2.02 (unveröffentlicht). 18.11.2021.
10. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Study Protocol. Protocol Number: COAV101A1DE01. Version: 2.02. [online]. 2021 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5254/2022-01-20\\_AM-RL\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_abD\\_Studienprotokoll.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5254/2022-01-20_AM-RL_Onasemnogen-Abeparvovec_abD_Studienprotokoll.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Review des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Onasemnogen-Abeparvovec - Addendum zum Auftrag A20-61 [online]. 2021 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-149\\_abd-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-sap\\_addendum-zum-auftrag-a20-61\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-149_abd-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-sap_addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 20.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5246/2022-01-20\\_AM-RL\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_abD\\_Feststellung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5246/2022-01-20_AM-RL_Onasemnogen-Abeparvovec_abD_Feststellung.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2022 [Zugriff: 20.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8194/2022-01-20\\_AM-RL\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_abD\\_Feststellung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8194/2022-01-20_AM-RL_Onasemnogen-Abeparvovec_abD_Feststellung_TrG.pdf).
14. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Study Protocol. Protocol Number: COAV101A1DE01. Version: 3.01 (unveröffentlicht). 13.07.2022.
15. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Statistical Analysis Plan. Protocol Number: COAV101A1DE01. Version: 3.01 (unveröffentlicht). 13.07.2022.
16. Novartis Gene Therapies. Anwendungsbegleitende Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma(R)) nach §35a Abs. 3b SGB V; Übersendung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans, Einreichung des ersten Statusberichts (unveröffentlicht). 29.07.2022.