



IQWiG-Berichte – Nr. 1294

# **Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Risdiplam**

**Rapid Report**

Auftrag: A21-131  
Version: 1.0  
Stand: 15.02.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Risdiplom

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

07.10.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-131

## **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**

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anna-Katharina Barnert
- Thomas Kaiser
- Ulrike Mikulić
- Ulrike Seay
- Guido Skipka
- Siw Waffenschmidt

### **Schlagwörter**

Risdiplom, Muscular Atrophy – Spinal, Registries, Benefit Assessment, Concept

### **Keywords**

Risdiplom, Muskelatrophie – spinale, Register, Nutzenbewertung, Konzept

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung des Berichts</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf</b> .....	<b>3</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>5</b>
<b>5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Risdiplom</b> .....	<b>5</b>
<b>5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung</b> .....	<b>5</b>
<b>5.3 Verfügbare Datenquellen</b> .....	<b>8</b>
5.3.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Risdiplom aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden.....	9
5.3.2 Indikationsregister als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung .....	14
5.3.2.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	15
5.3.2.2 Charakterisierung der Register .....	15
5.3.2.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V .....	16
5.3.2.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register .....	16
5.3.2.3.2 Eignungsprüfung des SMARtCARE Registers unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register ..	16
<b>5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V</b> .....	<b>19</b>
5.4.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	19
5.4.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	19
5.4.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	22
5.4.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	24
5.4.3 Auswertung der Daten .....	27

<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>33</b>
<b>8</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>36</b>
	<b>Anhang A Suchstrategien</b> .....	<b>40</b>
	<b>Anhang B Rückmeldung zum SMArtCARE-Register: Aktualisierter Fragebogen</b> .....	<b>41</b>
	<b>Anhang C Rückmeldung zum SMArtCARE-Register: Aktuelle Patientenzahlen</b> .....	<b>57</b>
	<b>Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register</b> .....	<b>58</b>
	<b>Anhang E Studien mit Nusinersen</b> .....	<b>60</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xiii
Tabelle 2: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xiii
Tabelle 3: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xiv
Tabelle 4: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xiv
Tabelle 5: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	6
Tabelle 6: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	7
Tabelle 7: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	7
Tabelle 8: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	8
Tabelle 9: Charakterisierung der von der EMA benannten Datenerhebung.....	10
Tabelle 10: Zuordnung der Datenerhebungen zu Risdiplom (interventionelle Studien) .....	13
Tabelle 11: Zuordnung verfügbarer Nusinersen-Studienarme zu den relevanten Patientengruppen der Risdiplom-Studien FIREFISH und SUNFISH .....	21
Tabelle 12: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	33
Tabelle 13: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	33
Tabelle 14: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	34
Tabelle 15: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	34
Tabelle 16: Anzahl der aktuell im SMARtCARE-Register dokumentierten Patientinnen und Patienten entsprechend den Fragestellungen der AbD .....	57
Tabelle 17: Charakterisierung der gegenüber A20-61 neu identifizierten Datenerhebungen zu Nusinersen.....	60

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
BSC	Best supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OLE	Open Label Extension Study
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
PICO	Patienten, Intervention, Comparator, Outcome
RMP	Risk Management Plan
SAP	Statistical Analysis Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival Motor Neuron
UEs	unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.10.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Risdiplam beauftragt.

### ***Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung***

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Risdiplam ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll:

- Erzielung aussagekräftiger Ergebnisse u. a. zu folgendem für die Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt: Vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA und mit 1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II: Nusinersen
- für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder Best Supportive Care (BSC)

### ***Methoden***

Die Erarbeitung des Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Risdiplam 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) nach Datenforderungen zu Risdiplam
  - fokussierte Informationsbeschaffung nach Studien zu Nusinersen
    - in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)



- in veröffentlichten Dossiers (Modul 4) und Dossierbewertungen des IQWiG zu den Wirkstoffen Risdiplam (Beschluss des G-BA vom 21.10.2021), Nusinersen (Beschluss des G-BA vom 20.05.2021) und Onasemnogen-Abepravovec (Beschluss des G-BA vom 04.11.2021)
- Recherche nach Indikationsregistern
  - Aktualisierung der Suche, die für das Konzept zur Abd von Onasemnogen-Abepravovec durchgeführt wurde (Rapid Report A20-61)
- Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung in den so ermittelten Datenerhebungen
  - 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 Risdiplam 3 nicht interventionelle Beobachtungsstudien benannt. Die EMA hat insbesondere die Durchführung einer PAES zu Risdiplam beauftragt, in die 300 Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA und mit bis 4 Kopien des SMN2-Gens eingeschlossen werden sollen. Die Daten sollen primär aus bereits bestehenden europäischen Indikationsregistern bezogen und durch ein studienspezifisches Register ergänzt werden. Durch die Studie sollen nicht vergleichende Daten zu Risdiplam, insbesondere auch zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten sowie zu Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens, erhoben werden. Die beiden weiteren von den Zulassungsbehörden genannten Studien sind eine Beobachtungsstudie mit schwangeren Patientinnen sowie eine Open-Label-Extensionsstudie, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten bis zu 5 Jahre nach Teilnahme an einer der Interventionsstudien nachbeobachtet werden.

Da die geplanten Studien nicht vergleichend angelegt sind, sondern lediglich Daten zu Risdiplam erheben und auswerten sollen, sind sie für die Abd zu Risdiplam zum Zwecke der Nutzenbewertung nicht geeignet.

#### *Interventionsstudien zu Risdiplam, die zum Teil Gegenstand der Nutzenbewertung von Risdiplam waren*

Neben den Datenerhebungen, die aus den Auflagen der EMA und der FDA resultieren, liegen Daten aus Interventionsstudien mit symptomatischen Patientinnen und Patienten zu Risdiplam vor, deren Bewertung Gegenstand der frühen Nutzenbewertung von Risdiplam waren. Die durchgeführten, laufenden und geplanten Studien zu Risdiplam decken nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population ab. Die Populationen der Studien FIREFISH, SUNFISH und JEWELFISH umfassen symptomatische Patientinnen und

Patienten. Für die SMA Typ I wurden dabei nur Patientinnen und Patienten mit 2 Kopien des *SMN2*-Gens eingeschlossen.

Die geplante Studie RAINBOWFISH soll als einzige Studie präsymptomatische Patientinnen und Patienten einschließen, jedoch nur Kinder mit einem Alter von bis zu 6 Wochen. Somit ist die Population der RAINBOWFISH-Studie für die vorliegende Fragestellung der AbD nicht relevant.

In keiner der Studien wird ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 zu Risdiplom vorliegenden abgeschlossenen und laufenden Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Risdiplom zu beheben.

#### *Indikationsregister*

Durch die aktualisierte Recherche nach Indikationsregistern wurden neben den bereits aus dem Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec bekannten Registern RESTORE, dem Metaregister Treat-NMD SMA Global Registry und dem SMArtCARE-Register keine weiteren, potenziell relevanten Register identifiziert.

Für das RESTORE-Register ergab sich aus der Beratung zur AbD von Onasemnogen-Abeparvovec, dass dieses Register primär auf eine Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec ausgerichtet ist. Zudem sind in die Datenerhebung für dieses Register keine deutschen Zentren als „de novo“ Zentren eingebunden. Das RESTORE-Register ist daher als Primär-Register für die AbD zu Risdiplom ungeeignet.

Für das Register TREAT-NMD SMA Global Registry ergab sich bereits aus der Bewertung im Rapid Report A20-61, dass dieses ohne weitreichende Anpassungen als Primär-Register ungeeignet ist. Als Metaregister ist es von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängig, wobei nach Aussage der Registerbetreiber des Metaregisters von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist.

Dem gegenüber wurde für das SMArtCARE-Register in A20-61 festgestellt, dass dieses potenziell als Primär-Register für eine AbD in der Indikation SMA geeignet ist.

*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.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit dem Problem der potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden. Das Problem entsteht z. B. durch eine ggf. unterschiedliche Qualität der Datenerhebung oder eine unterschiedliche Definition von Datenpunkten. In der vorliegenden Indikation gibt es z. B. verschiedene Definitionen einer dauerhaften Beatmung.

Die verfügbaren Nusinersen-Arme abgeschlossener Studien stammen primär aus interventionellen Studien, in denen der Behandlungsablauf durch dezidierte Protokolle vorgegeben war. Eine potenzielle anwendungsbegleitende Datenerhebung allein für Risdiplom würde voraussichtlich weniger Vorgaben machen und daher zu heterogeneren Behandlungsabläufen führen. Diese Unterschiede lassen sich kaum durch eine Adjustierung in der Auswertung kontrollieren.

Eine weitere Herausforderung dieses Studiendesigns liegt in der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten der Nusinersen-Arme bereits abgeschlossener Studien. Für Auswertungen nicht randomisierter Studien für die Nutzenbewertung sind regelhaft nur Verfahren zur Confounderadjustierung sinnvoll, die unter Verwendung individueller Patientendaten durchgeführt werden. Dies zeigen auch die bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet SMA zu Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplom. Individuelle Patientendaten standen aus den Interventionsstudien zu Nusinersen in diesen Verfahren nicht systematisch zur Verfügung. Unabhängig von diesen methodischen Überlegungen decken die bereits verfügbaren Nusinersen-Studienarme lediglich einen Teil der relevanten Patientengruppen ab und darüber hinaus ist die Zahl der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering. Aufgrund der oben beschriebenen methodischen Erwägungen und 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 Risdiplom im Vergleich zu Nusinersen. Vielmehr ist es notwendig, auch für Nusinersen Daten für diesen Vergleich zu erheben bzw. aus der Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu verwenden.

Der nicht randomisierte Vergleich von Risdiplom mit Nusinersen bzw. mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) vermeidet die methodischen Schwierigkeiten, die für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien genannt wurden.

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 Risdiplam wird deshalb unter den Vorgaben von § 35a, Abs. 3 SGB V eine Studie mit einem nicht randomisierten Vergleich mit paralleler Kontrolle 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. Ob die Datenquelle für die von der EMA geforderte PAES erweitert werden kann und eine über die PAES hinausgehende vergleichende Registerstudie in dieser Datenquelle durchgeführt werden kann, ist unklar, da zu der PAES noch kein öffentlich verfügbares Studienprotokoll vorliegt.

#### *Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung*

Der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

Da es sich sowohl bei Risdiplam als auch bei Nusinersen um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt, wird für die Abd zu Risdiplam empfohlen Patientinnen und Patienten zur Beurteilung der motorischen Entwicklung bzw. des Erhalts der motorischen Funktion mindestens 36 Monate unter Therapie zu beobachten. Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ist zudem eine Zwischenanalyse nach 18 Monaten sinnvoll, da in diesen Patientenpopulationen gegebenenfalls bereits zu einem früheren Zeitpunkt ausreichend große Effekte beobachtet werden können. Ob eine darüber hinausgehende Beobachtung sinnvoll und erforderlich ist, kann unter Berücksichtigung der dann vorliegenden Ergebnisse und der eingeschlossenen Fallzahl überprüft werden.

Eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung unter Nutzung der Ergebnisse der Studien FIREFISH (zu Risdiplam) und ENDEAR (zu Nusinersen) bei SMA Typ I ergibt, dass etwa 125 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm (entspricht 65 Ereignissen) für diese Fragestellung benötigt werden.

Für Patientinnen und Patienten mit geringerem Schweregrad der Erkrankung ist primär die motorische Entwicklung relevant. Für eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis von Endpunkten der motorischen Entwicklung liegen keine ausreichenden Daten vor. Zudem

handelt es sich bei der SMA um ein dynamisches Therapiegebiet. Insbesondere ist durch ein Neugeborenencreening zukünftig eine Verschiebung des Diagnosezeitpunkts hin zu präsymptomatischer SMA zu erwarten. 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. Die dafür notwendigen Verfahren sind im Studienprotokoll zu beschreiben.

#### *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 Risdiplom 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 Risdiplom.

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.

Nusinersen wurde einige Jahre vor Risdiplom zugelassen. Es ist offen, ob und wenn ja, welche Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Risdiplom mit Nusinersen behandelt wurden, im Falle einer früheren Verfügbarkeit von Risdiplom eher mit Risdiplom behandelt worden wären. Es ist daher sinnvoll, Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung von Daten zu Nusinersen, die vor der Zulassung von Risdiplom erhoben wurden, zu planen.

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.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

**Fazit**

Das Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Risdiplom hat folgende Komponenten:

**PICO**

Tabelle 1: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; WHO: World Health Organization	

Tabelle 2: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erhalt der motorischen Funktion ) 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive Care; SMA: spinale Muskelatrophie	

Tabelle 3: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit bis 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Tabelle 4: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

**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; dies sollte vom pU insbesondere für die Register geprüft werden, in denen die von der EMA beauftragte PAES zu Risdiplom durchgeführt werden soll)

**Dauer und Umfang der Datenerhebung**

- Dauer bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtung mindestens 36 Monate für alle Patientinnen und Patienten
  - für präsymptomatische Patientinnen und Patienten: zusätzlich Zwischenanalyse nach 18 Monaten
  - Überprüfung des Rekrutierungsverlaufs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
- Umfang bestimmt von den zu erhebenden Endpunkten und den erwarteten Effekten; Überprüfung der Annahmen zur Effektstärke im Rahmen von Zwischenanalysen

**Auswertung der Datenerhebung**

- Überprüfung der Annahmen für Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Verlauf der Erhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
  - ggf. fragestellungsbezogenen Anpassung der Planung
  - Definition von Abbruchkriterien im statistischen Analyseplan (fragestellungsbezogen)
- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität



## 1 Hintergrund

### **Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam**

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbD können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA zu einer indikationsbezogenen Datenerhebung ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 07.10.2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) eingeleitet [4]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Risdiplam liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 21.10.2021 vor [5].

Für das Anwendungsgebiet SMA hat der G-BA mit Beschluss vom 04.02.2021 bereits eine AbD und Auswertungen gefordert, und zwar zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec [6]. Zur Vorbereitung der AbD und Auswertung von Onasemnogen-Abeparvovec wurde vom IQWiG ein Konzept erstellt (Rapid Report A20-61 [7]). Für die AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec wird das SMARtCARE-Register [8] als Primär-Register verwendet [9]. Die Einbindung weiterer Register ist möglich, sofern diese ebenfalls die Anforderungen des G-BA an die AbD erfüllen [6,9].

## 2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Risdiplam in der Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-I-, Typ-II- oder Typ-III-SMA oder mit 1 bis 4 Kopien des Survival Motor Neuron (SMN)2-Gens.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung
- die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte
- die Methodik der Datenerhebung
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA und mit 1 bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II: Nusinersen
- für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des *SMN2*-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder Best Supportive Care (BSC)

### **3 Projektverlauf**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.10.2021 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 Risdiplom beauftragt.

Das Konzept wurde auf Basis einer Projektskizze erarbeitet und wird im vorliegenden Rapid Report beschrieben. Dieser Rapid Report wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

## 4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Risdiplom zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

### Informationsbeschaffung

#### *Recherche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen und vorhandenen Indikationsregistern*

- laufende und geplante Datenerhebungen
  - Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration) nach Datenforderungen zu Risdiplom
  - fokussierte Informationsbeschaffung nach Studien zu Nusinersen
    - in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
    - in veröffentlichten Dossiers (Modul 4) und Dossierbewertungen des IQWiG zu den Wirkstoffen Risdiplom (Beschluss des G-BA vom 21.10.2021 [10]), Nusinersen (Beschluss des G-BA vom 20.05.2021 [11]) und Onasemnogen-Abeprarvovec (Beschluss des G-BA vom 04.11.2021 [12])
- Indikationsregister
  - Aktualisierung der Suche, die für das Konzept zur Abd von Onasemnogen-Abeprarvovec durchgeführt wurde (Rapid Report A20-61 [7])

### Informationsbewertung

#### *Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung in den so ermittelten Datenerhebungen*

- 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 [3])

### Konzeptentwicklung

Das Konzept für die Abd wurde analog des Konzepts für die Abd und Auswertung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeprarvovec entwickelt (Rapid Report A20-61 [7]). Dabei wurde auf die im Rapid Report A20-61 und in den Beschlüssen des G-BA zur Abd zu Onasemnogen-Abeprarvovec beschriebenen Inhalte zurückgegriffen, sofern dies für die Abd zu Risdiplom sinnvoll ist.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Risdiplam

Auf Basis der Studien, die für die Nutzenbewertung von Risdiplam herangezogen wurden [5], ist davon auszugehen, dass insbesondere bezüglich folgender, für die frühe Nutzenbewertung relevanter Gesichtspunkte derzeit keine aussagekräftigen Daten vorliegen:

- vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

In der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine chronische progrediente Erkrankung, die unbehandelt zum Tode führt oder mit einer fortschreitenden Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Therapiealternativen zugelassen, zu denen kein direkter Vergleich zwischen Risdiplam und diesen Therapiealternativen im aktuellen Versorgungskontext vorliegt. Eine vergleichende Betrachtung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist daher für eine adäquate Nutzenbewertung von Risdiplam erforderlich.

Darüber hinaus liegen aus den Studien, die für die Nutzenbewertung von Risdiplam herangezogen wurden, keine aussagekräftigen Daten von präsymptomatischen Patientinnen und Patienten vor. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist bei der SMA jedoch grundsätzlich relevant, da die fortschreitende Degeneration von Motoneuronen bereits vor dem Auftreten erster Symptome einsetzt. Unter Berücksichtigung der früheren Identifikation und Behandlung von Kindern mit SMA aufgrund der Aufnahme der SMA in das Neugeborenencreening in Deutschland ist eine Zunahme an Patientinnen und Patienten zu erwarten, die vor Beginn der Symptomatik therapiert werden. Da eine mögliche Extrapolation von Daten von symptomatischen auf präsymptomatische SMA-Patientinnen und -Patienten mit großen Unsicherheiten verbunden ist, soll auch die Evidenzgrundlage für präsymptomatische Patientinnen und Patienten durch entsprechende anwendungsbegleitende klinische Daten verbessert werden.

### 5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll:

- Untersuchung des langfristigen Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation

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 analog zur Zulassung von Risdiplam sowohl auf genetische als auch auf klinische Charakteristika zurück und benennt folgende Patientengruppen:

- präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA und mit 1 bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens  
sowie  
symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II,
  - zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen
- präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des *SMN2*-Gens  
sowie  
symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III
  - zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Aus dieser Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen erheblichen Unsicherheit einer Extrapolation von Daten für symptomatische auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten andererseits ergeben sich 4 Fragestellungen, die in den folgenden Tabellen anhand des PICO-Schemas beschrieben werden.

Tabelle 5: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II
I(ntervention)	Risdiplam
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; WHO: World Health Organization	

Tabelle 6: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidity motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erhalt der motorischen Funktion) 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive Care; SMA: spinale Muskelatrophie	

Tabelle 7: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit bis 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidity 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Tabelle 8: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Die notwendige Studiendauer sollte in der vorliegenden chronischen Erkrankungssituation mindestens 12 Monate betragen und ist unter anderem davon abhängig, welche Form der SMA vorliegt (SMA Typ I und II oder SMA Typ III) (siehe Abschnitt 5.4.2).

### 5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung deutlich verkürzen.

Im Folgenden werden daher zunächst die laufenden und geplanten Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die anwendungsbegleitende Datenerhebung beurteilt (Abschnitt 5.3.2).



### 5.3.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Risdiplom aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

#### Suche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Risdiplom

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 09.12.2021). Für die EMA wurden der *European Public Assessment Report* (EPAR) [13] und die Zusammenfassung des *Risk Management Plan* (RMP) [14] von Risdiplom berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem *Approval Letter* [15] von Risdiplom sowie den Angaben zu *Postmarket Requirements and Commitments* [16] extrahiert.

Die Unterlagen der EMA beschreiben folgende Datenerhebungen zu Patientinnen und Patienten mit SMA:

- Durchführung einer Post-Authorisation Efficacy Studie (PAES) zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA
  - nicht interventionelle Beobachtungsstudie mit symptomatischen und präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit bis zu 4 Kopien des *SMN2*-Gens
- Durchführung einer Überwachungsstudie in schwangeren Patientinnen
- Durchführung einer Open-Label-Extensionsstudie (OLE) zu den Studien FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH und RAINBOWFISH zur Erhebung weiterer Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplom

In den Unterlagen der FDA werden analog zum EPAR und RMP der EMA bis auf die PAES dieselben Datenerhebungen benannt. Die FDA geht nicht auf die Durchführung einer PAES ein, fordert im Rahmen der Pharmakovigilanz jedoch die Erhebung der Daten zu verschiedenen unerwünschten Ereignissen der Haut und Schleimhäute nach Zulassung.

Zusammenfassend werden als laufende und geplante Datenerhebungen in den Unterlagen der EMA und FDA demnach 3 nicht interventionelle Beobachtungsstudien benannt.

#### Charakterisierung der Datenerhebungen zu Risdiplom

##### *Auflage der EMA: PAES zu Risdiplom*

Der pU hat nach Aufforderung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ein mögliches Design einer prospektiven, multinationalen und multizentrischen Beobachtungsstudie zur Sammlung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplom vorgelegt. Das geplante Design dieser Studie ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Charakterisierung der von der EMA benannten Datenerhebung

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte <sup>a</sup>
Post-authorisation efficacy Studie (PAES)	1-armige Beobachtungsstudie in einem Indikationsregister	präsymptomatische und symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA und bis 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens	Risdiplom (geplant N = 300)	Screening: 2 bis 3 Jahre  Beobachtungsdauer: 5 Jahre  Initiale Interimsanalyse: Nachdem alle Patientinnen und Patienten rekrutiert und 1 Jahr nachbeobachtet wurden	multizentrisch und multinational mit Schwerpunkt in Europa	In Abhängigkeit des Alters und der klinischen Symptomatik wird die Erhebung folgender Endpunkte vorgeschlagen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Überleben und beatmungsfreies Überleben (alle Patientinnen und Patienten)</li> <li>▪ Motorische Meilensteine (WHO)</li> <li>▪ CHOP-INTEND (Patientinnen und Patienten mit Alter bis 2 Jahre)</li> <li>▪ MFM32 (wenn im Stammdatensatz des Registers erhoben)</li> <li>▪ HFMSE (Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren)</li> <li>▪ RULM (Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren)</li> <li>▪ Funktionstests (Patientinnen und Patienten mit hoher Funktionsfähigkeit)</li> <li>▪ Beginn der Symptomatik (präsymptomatische Patientinnen und Patienten)</li> </ul>
<p>a. ohne Informationen zur Einteilung in primäre und sekundäre (klinisch relevante) Endpunkte</p> <p>CHOP-INTEND: Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; MFM-32: Motor Function Measure – 32 Items; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PAES: Post Authorisation Efficacy Study; RULM: Upper Limb Module Test; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: survival motor neuron; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

In die PAES sollen 300 Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA und mit bis 4 Kopien des *SMN2*-Gens eingeschlossen werden. Die Daten sollen primär aus bereits bestehenden europäischen Indikationsregistern bezogen und durch ein studienspezifisches Register ergänzt werden. Durch die Studie sollen insbesondere auch Daten zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten sowie zu Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des *SMN2*-Gens erhoben werden.

Je nach Alter und Form der SMA werden unterschiedliche Messinstrumente eingesetzt. Die statistische Auswertung erfolgt primär deskriptiv. Subgruppenanalysen sind für das Merkmal Anzahl der *SMN2*-Kopien geplant. Konkrete Angaben zur statistischen Auswertung und zum Umgang mit fehlenden Daten sollen vom pU in einem prädefinierten statistischen Analyseplan (SAP) vorlegt werden.

Als mögliche Indikationsregister, in denen eine Registerstudie durchgeführt werden könnte, werden im EPAR das Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disorders (TREAT-NMD), das international Spinal Muscular Atrophy consortium (iSMAC) sowie das SMARtCARE-Register genannt. TREAT-NMD ist allerdings kein eigenständiges Register, sondern ein Metaregister, das die Datenerhebungen verschiedener nationaler SMA-Register zusammenführen soll (siehe auch Rapid Report A20-61).

Da die vom pU geplante Studie nicht vergleichend angelegt ist, sondern lediglich Daten zu Risdiplam erheben und auswerten soll, ist sie für die AbD zu Risdiplam nicht geeignet.

Darüber hinaus wird im Zusammenhang mit der PAES im EPAR darauf verwiesen, dass die derzeit noch laufende Studie RAINBOWFISH die Therapie mit Risdiplam bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten untersucht. Die Beobachtungsdauer beträgt 5 Jahre. Die EMA merkt an, dass die Daten der RAINBOWFISH-Studie gegebenenfalls durch die geplante Registerstudie gestützt werden können. In die Studie RAINBOWFISH werden Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 6 Wochen eingeschlossen. Derzeit ist Risdiplam erst ab einem Alter von 2 Monaten zur Behandlung der SMA zugelassen, weshalb die Daten der RAINBOWFISH-Studie für die Fragestellung der AbD unabhängig vom fehlenden Vergleich zum derzeitigen Zeitpunkt nicht relevant sind.

### ***Studie bei Schwangeren***

Um die Sicherheit von Risdiplam in der Schwangerschaft zu untersuchen, plant der pU eine Beobachtungsstudie mit schwangeren Patientinnen. Das finale Studienprotokoll wurde laut EPAR für das 4. Quartal 2021 angekündigt, lag jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung des Rapid Reports noch nicht in öffentlich zugänglichen Quellen vor. Neben Daten zum Schwangerschaftsverlauf wie beispielsweise Abort, Lebendgeburten sowie Frühgeburten und Komplikationen sollen auch fetale, neonatale und postnatale Daten zu Fehlbildungen und der Entwicklung innerhalb des ersten Lebensjahres der Säuglinge dokumentiert werden.

***Open-Label-Extensionsstudie***

Im Anschluss an die Interventionsstudien schließt sich jeweils eine Open-Label-Extensionsstudie an, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten bis zu 5 Jahre nachbeobachtet werden. Durch die Extensionsstudie sollen vor allem Daten zu den Langzeiteffekten von Risdiplam sowie zu unerwünschten Ereignissen (UEs) auf das epitheliale Gewebe erhoben werden.

***Interventionsstudien zu Risdiplam, die zum Teil Gegenstand der Nutzenbewertung von Risdiplam waren***

Neben den zuvor beschriebenen Datenerhebungen, die aus den Auflagen der EMA und der FDA resultieren, liegen Daten aus Interventionsstudien mit symptomatischen Patientinnen und Patienten zu Risdiplam vor, die durch die Suche in veröffentlichten Dossiers und Dossierbewertungen des IQWiG identifiziert wurden. Diese sind in der zugehörigen Dossierbewertung A21-50 sowie im Dossier des pU zu Risdiplam charakterisiert [17,18]. Darüber hinaus werden Daten präsymptomatischer Patientinnen und Patienten in der oben erwähnten Studie RAINBOWFISH erhoben, die jedoch aufgrund des Alters der eingeschlossenen Säuglinge nicht die Population der AbD umfasst.

**Zusammenfassung der Datenerhebungen zu Risdiplam**

In der nachfolgenden Tabelle 10 ist dargestellt, welche SMA-Populationen (Symptomatik, SMA-Typ, Anzahl *SMN2*-Kopien) die zuvor genannten nicht vergleichenden Studien zu Risdiplam insgesamt abdecken.

Tabelle 10: Zuordnung der Datenerhebungen zu Risdiplom (interventionelle Studien)

	Präsymptomatisch				Symptomatisch, SMA Typ I (≤ 3 SMN2-Kopien)			Symptomatisch, SMA Typ II (≤ 3 SMN2-Kopien)		Symptomatisch, SMA Typ III (≤ 3 SMN2-Kopien)	
	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	4 Kopien	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien
<b>Studie</b>	außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets: RAINBOWFISH <sup>a</sup> (N = 25 geplant)					FIREFISH Teil 1 Kohorte 2 (N=17) Teil 2 (N=41)		SUNFISH (N=120)			
					JEWELFISH (N=174)						
<p>a. in die Studie RAINBOWFISH werden Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 6 Wochen eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen.</p> <p>SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; N: Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten</p>											

Aus der Übersicht wird deutlich, dass die durchgeführten, laufenden und geplanten Studien zu Risdiplom nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population abdecken. Die Populationen der Studien FIREFISH, SUNFISH und JEWELFISH umfassen symptomatische Patientinnen und Patienten. Für die SMA Typ I wurden dabei nur Patientinnen und Patienten mit 2 Kopien des *SMN2*-Gens eingeschlossen. In die Studie JEWELFISH wurden Patientinnen und Patienten überführt, die in der vorzeitig beendeten Studie MOONFISH mit einem Spleiß-Modifikator behandelt wurden. Auch eine Vorbehandlung mit Nusinersen, Olesoxim oder Onasemnogen-Abepravovec war laut Einschlusskriterien möglich. Das Studienende wird 2024 erwartet.

Die geplante Studie RAINBOWFISH soll als einzige Studie präsymptomatische Patientinnen und Patienten einschließen, jedoch nur Kinder mit einem Alter von bis zu 6 Wochen. Somit ist die Population der RAINBOWFISH-Studie für die vorliegende Fragestellung der AbD nicht relevant. In keiner der Studien wird ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Risdiplom zu beheben.

### **5.3.2 Indikationsregister als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Indikationsregister eine geeignete Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen können [3]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Indikationsregistern für die anwendungsbegleitende Datenerhebung beschrieben (Abschnitt 5.3.2.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.3.2.2 charakterisiert. Die Prüfung

der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplom zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3b SGB V ist in Abschnitt 5.3.2.3 beschrieben.

### **5.3.2.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern**

Die Recherche nach Indikationsregistern zu SMA für die Erstellung eines AbD-Konzepts zu Onasemnogen-Abeparvovec in der Indikation SMA (Rapid Report A20-61 [7]) wurde mit den gleichen Quellen im November 2021 aktualisiert. Es wurde geprüft, ob seitdem ein neues Register entwickelt wurde. Neben der Suche auf den Webseiten von EnCEPP (<http://www.encepp.eu>), TREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.org>) und Orphanet (<https://www.orpha.net>) wurde zudem eine fokussierte Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt (Suche am 29.11.2021, zugehörige Suchstrategie siehe Anhang A).

Durch die aktualisierte Suche wurden neben den bekannten Registern RESTORE, dem Metaregister Treat-NMD SMA Global Registry und dem SMArtCARE-Register keine weiteren, potenziell relevanten Register identifiziert.

### **5.3.2.2 Charakterisierung der Register**

Die Charakterisierung der Register RESTORE, TREAT-NMD SMA Global Registry und SMArtCARE ist dem Abschnitt 5.3.2.2 in A20-61 [7] zu entnehmen.

Für das RESTORE-Register ergab sich aus der Beratung zur AbD von Onasemnogen-Abeparvovec, dass dieses Register primär auf eine Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec ausgerichtet ist [19]. Zudem sind in die Datenerhebung für dieses Register keine deutschen Zentren als „de novo“ Zentren eingebunden [20]. Das RESTORE-Register ist daher als Primär-Register für die AbD zu Risdiplom ungeeignet.

Für das Register TREAT-NMD SMA Global Registry ergab sich bereits aus der Bewertung im Rapid Report A20-61, dass dieses ohne weitreichende Anpassungen als Primär-Register ungeeignet ist. Als Metaregister ist es von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängig, wobei nach Aussage der Registerbetreiber des Metaregisters von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist [7].

Dem gegenüber wurde für das SMArtCARE-Register in A20-61 festgestellt, dass dieses potenziell als Primär-Register für eine AbD in der Indikation SMA geeignet ist. Nachfolgend wird daher nur noch das SMArtCARE-Register als potenzielles Primär-Register für die AbD zu Risdiplom betrachtet.

### **5.3.2.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

#### **5.3.2.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register**

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung sollten neben öffentlich verfügbaren Informationen zusätzliche Angaben der Registerbetreiber herangezogen werden. Zu diesem Zweck wurden die Kontaktpersonen des SMArtCARE-Registers mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Der Fragebogen entspricht dem für das AbD-Konzept zu Onasemnogen-Abeparvovec aus A20-61, wobei die Formulierungen einzelner Fragen an das Anwendungsgebiet von Risdiplom angepasst wurden (z. B. Altersgrenze von 2 Monaten und bis zu 4 Kopien des *SMN2*-Gens). Zusätzlich wurde eine Frage zur Abgrenzung von präsymptomatischen und symptomatischen Patientinnen und Patienten in den Fragebogen aufgenommen. Der aktualisierte Fragebogen findet sich in Anhang B, Angaben zu den aktuell im Register enthaltenen Patientenzahlen in Anhang C.

Nachfolgend ist dargestellt, welche weiterführenden Informationen von den Registerbetreibern des SMArtCARE-Registers bereitgestellt wurden.

#### **Rückmeldung zum SMArtCARE-Register**

Für das SMArtCARE-Register wurden von den Registerbetreibern neben dem aktualisierten Fragebogen folgendes Dokument übermittelt:

- aktuelle Version des Data Dictionary

#### **5.3.2.3.2 Eignungsprüfung des SMArtCARE Registers unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register**

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. In Anhang C ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für das SMArtCARE-Register dargestellt. Die beim SMArtCARE-Register bestehenden Limitationen verhindern zum einen voraussichtlich nicht die grundsätzliche Verwendbarkeit der bereits erfassten Registerdaten, wobei diese nicht das gesamte Spektrum der Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung abdecken. Zum anderen betreffen die zu empfehlenden Anpassungen nicht die grundlegende Registerstruktur.

Das SMArtCARE-Register ist auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Risdiplom geeignet. 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. In das Register wurden bis Anfang Dezember 2021 1102



Patientinnen und Patienten mit SMA aufgenommen (siehe Anhang B). Der im Registerprotokoll genannte Zielwert von 1000 Patientinnen bzw. Patienten wurde somit bereits überschritten.

Für die vorliegende Fragestellung ist eine Abgrenzung präsymptomatischer und symptomatischer Patientinnen und Patienten mit SMA notwendig. Laut Angaben der Registerbetreibenden wird bei der Baseline-Erfassung erfragt, ob die Diagnose präsymptomatisch erhoben wurde. Präsymptomatische Patientinnen und Patienten werden in den anschließenden Visiten zu möglicherweise zwischenzeitlich aufgetretenen Symptomen befragt. Das Datum des Gentests und das Datum des erstmaligen Auftretens klinischer Leitsymptome werden im Register dokumentiert. Zudem wird dokumentiert, ob die Patientinnen und Patienten beim Therapiestart präsymptomatisch oder symptomatisch waren.

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im SMARtCARE-Register derzeit insbesondere die Standardisierung der Erhebung, die Schulung der in den Zentren verantwortlichen Personen, Plausibilitätsprüfungen bei der Dateneingabe und Querys bei Auffälligkeiten eingesetzt. Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [3].

Die Aktualisierung des Fragebogens ergab, dass das SMARtCARE-Register im Vergleich zur Analyse für die AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec dahin gehend weiterentwickelt werden soll, dass ab 2022 Audits zur Feststellung und Beschreibung der Qualität der einzelnen Daten (Richtigkeit und Vollständigkeit) durch Abgleich mit den Quelldaten (Source Data Verification) durch eine externe Firma durchgeführt werden. Dies stellt eine sinnvolle Weiterentwicklung des SMARtCARE-Registers dar. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze sinnvoll [3]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Protokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

Neben den Angaben zu den präsymptomatischen Patientinnen und Patienten und der neu geplanten Source Data Verification wurden in dem aktualisierten Fragebogen weitere kleinere Aktualisierungen vorgenommen, die die Datenqualität des SMARtCARE-Registers weiter verbessern (siehe Anhang B).

Für das SMARtCARE-Register bestehen jedoch weiterhin Limitationen, die im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beachtet und deren Relevanz im weiteren Verfahren zur Einleitung einer AbD zu Risdiplom diskutiert werden sollten.

### ***Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Bislang ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Bestandteil der Datenerhebung im SMARtCARE-Register. Eine entsprechende Erweiterung ist jedoch prinzipiell möglich und soll nach Auskunft der Registerbetreiber durch eine technische Erweiterung unterstützt werden (Direkteingabe durch Patientinnen und Patienten, siehe auch Anhang B). Allerdings wird für die bereits vorhandenen Datensätze eine nachträgliche Ergänzung ohne Konsequenz bleiben, da nicht davon auszugehen ist, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den beteiligten Zentren seit 2018 systematisch erhoben wurde. Retrospektive Auswertungen sind zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher auf Basis des SMARtCARE-Registers derzeit nicht möglich. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III wäre die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sinnvoll.

### ***Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne SMA-spezifische medikamentöse Therapie***

Im Vergleich zur letzten Beantwortung des Fragebogens geben die Registerbetreibenden an, dass 61 Patientinnen und Patienten keine Therapie mit einer SMA-spezifischen medikamentösen Therapie (Onasemnogen-Abeprarvovec oder Nusinersen) erhalten. Das SMARtCARE-Register ist demnach für einen retrospektiven Vergleich von Risdiplam mit BSC derzeit kaum geeignet. Für eine prospektive Erhebung wären Rekrutierungsanstrengungen zur verstärkten Einbindung solcher Patientinnen und Patienten erforderlich. Allerdings ist offen, ob aufgrund der jetzt verfügbaren SMA-spezifischen medikamentösen Therapieoptionen eine ausreichende Patientenzahl für eine BSC-Therapie überhaupt rekrutiert werden kann.

### ***Anpassung der Dokumentation zu unerwünschten Ereignissen***

Die Registerbetreibenden des SMARtCARE-Registers haben im Rahmen eines Gesprächs zu Inhalten des Fragebogens berichtet, dass die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) im Vergleich zur bisherigen Erfassung zukünftig arzneistoffunabhängig erfolgen soll. Zukünftig wird es somit keine Angaben zu einer potenziellen Kausalität eines Arzneistoffs und dem detektierten UE geben. Dies ist für die prospektive Datenerfassung sinnvoll, eine potenzielle Auswirkung dieser Anpassung auf die Nutzung retrospektiver Daten zu den UE-Endpunkten muss bei der Entwicklung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung jedoch berücksichtigt werden.

### ***Potenzielle Confounder***

Im SMARtCARE-Register werden verschiedene Informationen erhoben, die potenziell für die Adjustierung für Confounder verwendet werden können. Dazu gehören u. a. Komorbiditäten, die SMN2-Kopienzahl, Alter bei Symptombeginn (für präsymptomatische und symptomatische Patientinnen und Patienten) und die Krankheitsdauer. Welche Confounder für die Fragestellungen im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebungen relevant sind, wäre vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten zu klären [3]. Es sollte insbesondere geprüft werden, ob die für die AbD zu Onasemnogen-Abeprarvovec definierten Confounder auch für

eine AbD zu Risdiplom ausreichend sind, da die AbD zu Risdiplom teilweise andere Patientengruppen untersuchen soll.

Falls die so identifizierten potenziellen Confounder im Datensatz nicht vollständig enthalten sind, wären abhängig von der Bedeutung der fehlenden potenziellen Confounder retrospektive Auswertungen mit den bestehenden Datensätzen ggf. nicht sinnvoll. Für die prospektive Datenerhebung sollten zusätzlich identifizierte relevante Confounder ergänzt werden.

Speziell sei an dieser Stelle auf die derzeitige Erhebung der Komorbiditäten mittels ICD-10-Codierung verwiesen. Es erscheint sinnvoll, inhaltlich und auch mittels Source Data Verification zu prüfen, ob diese Codierung im vorliegenden Anwendungsgebiet der SMA für die Beschreibung der Komorbiditäten ausreichend detailliert ist, oder ob das Ziel einer vollständigen und richtigen Abbildung der relevanten potenziellen Confounder durch eine spezifische Erhebung einzelner, besonders relevanter Komorbiditäten besser gewährleistet werden könnte.

## **5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V**

### **5.4.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

#### **5.4.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Aus der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird deutlich, dass die Erhebung vergleichender Daten notwendig ist. Der Nutzen und Schaden von Risdiplom soll abhängig von der Patientenpopulation mit dem von Nusinersen bzw. dem einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC untersucht werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung kommen dafür folgende Studiendesigns infrage [3]:

- nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder
- der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle)

Die folgenden Abschnitte diskutieren die Möglichkeiten dieser beiden Studiendesigns für die Nutzenbewertung von Risdiplom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### **Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle)**

Für die vorliegenden Fragestellungen ist zu diskutieren, ob der notwendige Vergleich mit Nusinersen unter Verwendung von Nusinersen-Armen bereits verfügbarer Studien mit diesem Arzneimittel durchgeführt werden kann (historische Kontrolle).

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit dem Problem der potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden. Das Problem entsteht z. B. durch eine ggf. unterschiedliche Qualität der Datenerhebung oder eine

unterschiedliche Definition von Datenpunkten. In der vorliegenden Indikation gibt es z. B. verschiedene Definitionen einer dauerhaften Beatmung.

Die verfügbaren Nusinersen-Arme abgeschlossener Studien stammen primär aus interventionellen Studien, in denen der Behandlungsablauf durch dezidierte Protokolle vorgegeben war (siehe Tabelle 11). Eine potenzielle anwendungsbegleitende Datenerhebung allein für Risdiplam würde voraussichtlich weniger Vorgaben machen und daher zu heterogeneren Behandlungsabläufen führen. Diese Unterschiede lassen sich kaum durch eine Adjustierung in der Auswertung kontrollieren.

Eine weitere Herausforderung dieses Studiendesigns liegt in der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten der Nusinersen-Arme bereits abgeschlossener Studien. Für Auswertungen nicht randomisierter Studien für die Nutzenbewertung sind regelhaft nur Verfahren zur Confounderadjustierung sinnvoll, die unter Verwendung individueller Patientendaten durchgeführt werden. Dies zeigen auch die bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet SMA zu Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplam [5,17,21-24]. Individuelle Patientendaten standen aus den Interventionsstudien zu Nusinersen in diesen Verfahren nicht systematisch zur Verfügung. Unabhängig von diesen methodischen Überlegungen zeigt Tabelle 11, zu welchen Fragestellungen Daten aus einzelnen Studienarmen sowohl zu Risdiplam als auch zu Nusinersen zur Verfügung stehen. Die aufgeführten Studien zu Nusinersen wurden durch die fokussierte Informationsbeschaffung identifiziert (Suche am 03.12.2021, zugehörige Suchstrategie siehe Anhang A). Dargestellt sind die Studien, die die Patientengruppen entsprechend zu den in Abschnitt 5.3.1 als relevant eingestuften Risdiplam-Studien FIREFISH und SUNFISH abdecken. Die gegenüber A20-61 neu identifizierte, geplante Nusinersen-Studie NCT04159987 ist im Anhang E charakterisiert. Die Studien DEVOTE, ENDEAR und CS3A sind in Anhang D in A20-61 [7] dargestellt.

Tabelle 11: Zuordnung verfügbarer Nusinersen-Studienarme zu den relevanten Patientengruppen der Risdiplom-Studien FIREFISH und SUNFISH

	Präsymptomatisch				Symptomatisch, Typ I (≤ 3 Kopien)			Symptomatisch, Typ II (≤ 3 Kopien)		Symptomatisch, Typ III (≤ 3 Kopien)	
	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	4 Kopien	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien
<b>Studien zu Risdiplom</b>						FIREFISH		SUNFISH			
<b>Studien zu Nusinersen</b>						CS3B (ENDEAR) n = 80  CS3A n = 16 (80 % mit 2 Kopien)		NCT04159987 laufende Studie N = 20 geplant			
Studie SM203 (DEVOTE): 1 Arm mit zugelassener Dosierung, Anzahl und Charakteristika der potenziell relevanten Patientinnen und Patienten unklar n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener/geplanter Patientinnen und Patienten											

Die Übersicht in Tabelle 11 macht deutlich, dass die bereits verfügbaren Nusinersen-Studienarme lediglich einen Teil der relevanten Patientengruppen abdecken und darüber hinaus die Zahl der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering ist. Aufgrund der oben beschriebenen methodischen Erwägungen und 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 Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen. Vielmehr ist es notwendig, auch für Nusinersen Daten für diesen Vergleich zu erheben bzw. aus der Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu verwenden.

### **Nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle)**

Der nicht randomisierte Vergleich von Risdiplam mit Nusinersen bzw. mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) vermeidet die methodischen Schwierigkeiten, die im vorangehenden Abschnitt für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien genannt wurden.

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 Risdiplam wird deshalb unter den Vorgaben von § 35a, Abs. 3 SGB V eine Studie mit einem nicht randomisierten Vergleich mit paralleler Kontrolle empfohlen.

#### **5.4.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

##### **Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das SMARTCARE-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2). Die beschriebenen Limitationen (Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Einschluss von mit BSC behandelten Patientinnen und Patienten, Anpassung der UE-Erhebung, Erfassung potenzieller Confounder) stehen der Eignung des SMARTCARE-Registers als primäre Datenquelle nicht grundsätzlich entgegen. Ob die Datenquelle für die von der EMA geforderte PAES (siehe Abschnitt 5.3.1) erweitert werden kann und eine über die PAES hinausgehende vergleichende Registerstudie in dieser Datenquelle durchgeführt werden kann, ist unklar. Denn bislang liegt zu der PAES noch kein öffentlich verfügbares Studienprotokoll vor, und es ist offen, welche Datenquelle (welches Register) für die PAES herangezogen werden soll.

##### **Einbindung weiterer Register**

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.

### ***Datenerhebung und Datenauswertung***

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sein.

Ob die im jeweiligen Register erhobenen Daten den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen, sollte durch Abgleich der im Protokoll zur Registerstudie formulierten Anforderungen mit dem jeweiligen Registerprotokoll geprüft werden. Es sollte zudem anhand der allgemeinen Qualitätskriterien für Register (siehe [3]) geprüft werden, ob durch entsprechende Schritte wie z. B. Schulung, Plausibilisierung und Querys das Ziel einer hohen Datenqualität im Register unterstützt wird. Wenn möglich sollte auch eine Source Data Verification analog des für das SMARtCARE-Register vorgeschlagenen Verfahrens (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2), durchgeführt werden, ggf. mit kleinerem Stichprobenumfang.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [25]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Vergleich von Risdiplom mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Risdiplom) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Mealstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [26].

### ***Übertragbarkeit***

Die Analyse von Bladen 2014 hat gezeigt, dass zwischen verschiedenen Ländern relevante Unterschiede in der Versorgung von SMA-Patientinnen und Patienten bestehen [27]. Dies gilt auch für den Vergleich von Ländern mit einem höher entwickelten Gesundheitssystem. Im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheinen diese Unterschiede aufgrund der Schwere der Erkrankung und der damit verbundenen multimodalen Therapieansätze besonders relevant. Zu nennen sind hier insbesondere Standards für und Verfügbarkeit von nicht medikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv), Verfügbarkeit von Nusinersen und Risdiplom sowie deren qualitätsgesicherte Anwendung.

Es wäre daher sinnvoll, im Protokoll zur Registerstudie grundsätzliche Anforderungen an die Versorgung der SMA-Patientinnen und Patienten zu beschreiben, abgeleitet aus dem in Deutschland bestehenden Versorgungsstandard. Bei erheblichen Unterschieden zwischen diesen Anforderungen und dem Versorgungsstandard in einem anderen Land sollten Registerdaten des anderen Landes nicht herangezogen werden, bei graduellen Abweichungen könnte dies ggf. endpunktbezogen entschieden werden.

## **5.4.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

### **Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Die Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation wie z. B. die erreichbare motorische Entwicklung bzw. der Erhalt der motorischen Funktion oder die individuelle Nachhaltigkeit eines Therapieergebnisses beurteilt werden können. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. So kann die Frage, welcher Stand der motorischen Entwicklung unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit dieses Entwicklungsstands zwischen den Therapiealternativen unterscheidet. Nicht zuletzt unterscheidet sich der Stellenwert bestimmter Endpunkte für die verschiedenen Patientengruppen. So ist z. B. der Endpunkt zur Mortalität und dauerhaften Beatmung für die Patientinnen und Patienten mit Typ I SMA von größerer Bedeutung als für die mit Typ III SMA. Für eine hinreichend sichere Quantifizierung des Zusatznutzens sollte deshalb die notwendige Dauer der Datenerhebung unter Berücksichtigung der verschiedenen Patientengruppen sowie für verschiedene Endpunkte betrachtet werden.

Im Folgenden werden Überlegungen zur Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auf Basis von Endpunkten zur motorischen Entwicklung und zur Mortalität / dauerhaften Beatmung vorgestellt. Da aktuell sehr wenige Daten zu Therapieergebnissen mit Risdiplom vorliegen, kann die Relevanz der verschiedenen Szenarien ggf. erst im Lauf der regelmäßigen Überprüfungen der gewonnenen Daten durch den G-BA beurteilt werden.

### ***Beurteilung der motorischen Entwicklung***

Im Rapid Report A20-61 zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde beschrieben, dass die Verbesserung der motorischen Entwicklung unter der Behandlung besonders relevant ist. Da für Onasemnogen-Abeparvovec durch die einmalige Anwendung ein potenziell kurativer Therapieansatz besteht und sowohl die motorische Entwicklung als auch die Nachhaltigkeit



dieses Therapieeffekts erhoben werden sollte, wurde eine Beobachtungsdauer bis zu einem Alter von mindestens 36 Monaten (zur Beurteilung der motorischen Entwicklung) und bis zu einem Alter von 60 Monaten zur Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts empfohlen.

Risdiplam wird im Gegensatz zu Onasemnogen-Abeparvovec dauerhaft angewendet. Bei der Nutzenbewertung von Risdiplam [10] zeigten sich bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I für Endpunkte zur motorischen Funktionsfähigkeit und zum Erreichen motorischer Meilensteine zwischen Risdiplam und Nusinersen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede oder ausreichend große Effekte, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ II und III lagen zur Beurteilung der motorischen Entwicklung keine geeigneten Daten vor.

Da es sich sowohl bei Risdiplam als auch bei Nusinersen um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt, wird für die AbD zu Risdiplam empfohlen Patientinnen und Patienten zur Beurteilung der motorischen Entwicklung bzw. des Erhalts der motorischen Funktion mindestens 36 Monate unter Therapie zu beobachten. Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ist zudem eine Zwischenanalyse nach 18 Monaten sinnvoll, da in diesen Patientenpopulationen gegebenenfalls bereits zu einem früheren Zeitpunkt ausreichend große Effekte beobachtet werden können. Ob eine darüber hinausgehende Beobachtung sinnvoll und erforderlich ist, kann unter Berücksichtigung der dann vorliegenden Ergebnisse und der eingeschlossenen Fallzahl überprüft werden.

### ***Mortalität und dauerhafte Beatmung***

Für Patientinnen und Patienten mit einer schweren Ausprägung der Erkrankung ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und dauerhafter Beatmung besonders relevant.

Die Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die Untersuchung eines potenziellen Zusatznutzens einer der Therapiealternativen auf Basis dieses Endpunkts ergibt sich aus der notwendigen Zahl von Ereignissen für eine hinreichend sichere Effektschätzung; diese wiederum hängt ab vom Ereignisrisiko, das sich für die verschiedenen Patientenpopulationen unterscheidet.

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die anwendungsbegleitende Datenerhebung die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5 bis 10 [28]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach

Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Zur Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung für einen Vergleich von Risdiplam und Nusinersen unter Nutzung der Ergebnisse folgender Studien zum SMA Typ I vorgenommen: In der Nusinersen-Studie ENDEAR lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis unter Nusinersen am Studienende bei etwa 40 %. Verglichen mit den Ergebnissen der Risdiplam-Studie FIREFISH ergibt sich ein Hazard Ratio von etwa 0,25 zugunsten von Risdiplam. Unter Annahme üblicher Werte für das Signifikanzniveau (5 % 2-seitig) und der Power (80 %) werden für eine Cox-Regression mit verschobener Nullhypothese  $HR = 0,5$  etwa 125 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm (entspricht 65 Ereignissen) benötigt.

Wie viele präsymptomatische bzw. symptomatische Patientinnen und Patienten aus dem SMARtCARE-Register für eine geeignete Analyse erwartet werden können, ist zurzeit nicht gut abschätzbar. Bisher sind nur wenige Patientinnen und Patienten, die mit Risdiplam behandelt wurden, im Register enthalten. Durch das Neugeborenen-Screening ist zu erwarten, dass die Zahl der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten zunehmen und die der symptomatischen Patientinnen und Patienten abnehmen wird. Der Rekrutierungsverlauf sollte daher kontinuierlich monitoriert werden und in regelmäßigen Abständen eine Evaluierung der Rekrutierungen vorgenommen werden.

Da der Endpunkt Mortalität und dauerhafte Beatmung primär für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I relevant ist, müsste die notwendige Fallzahl in dieser Teilpopulation erreicht werden. Für Patientinnen und Patienten mit geringerem Schweregrad der Erkrankung ist dagegen primär die motorische Entwicklung relevant. Für eine Fallzahlschätzung auf Basis von Endpunkten der motorischen Entwicklung (z. B. zum Erreichen der verschiedenen Weltgesundheitsorganisation (WHO) Meilensteine der motorischen Entwicklung nach 36 Lebensmonaten) liegen keine ausreichenden Daten vor. Wegen der hohen Unsicherheit der Abschätzung einer adäquaten Fallzahl wird eine Überprüfung der Annahmen im Verlauf der Datenerhebung empfohlen, sodass bei Bedarf die Fallzahl angepasst werden kann. Die dafür notwendigen Verfahren sind im Studienprotokoll zu beschreiben. Bei dieser Überprüfung der Fallzahl sollten auch weitere Faktoren, wie z. B. die notwendigen Fallzahlen für die geplanten Adjustierungsverfahren oder das Ausscheiden von Patientinnen und Patienten aus der Beobachtung berücksichtigt werden.

### **Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO in Abschnitt 5.2), der erwarteten bzw. für den Nachweis eines Zusatznutzens notwendigen Effekte und der notwendigen Beobachtungsdauer.

Die vorhergehenden Ausführungen zeigen, dass nur begrenzte Informationen zu den zu erwartenden Effekten vorliegen, insbesondere zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten einerseits und zu Endpunkten zur motorischen Funktionsfähigkeit andererseits. Der notwendige Umfang der gesamten AbD zu Risdiplom lässt sich daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend bestimmen. Allerdings erscheint zumindest für symptomatische Patientinnen und Patienten die Durchführung einer AbD im SMARtCARE-Register realistisch durchführbar zu sein. Für die AbD zu Risdiplom sollten, wie für die zu Onasemnogen-Aparvovec, Zwischenanalysen eingeplant werden, um auf deren Basis über eine etwaige Anpassung der AbD zu entscheiden.

Die Beobachtungsdauer sollte gemäß den vorhergehenden Ausführungen mindestens 36 Monate betragen.

### **5.4.3 Auswertung der Daten**

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [3].

#### **Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)**

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplom soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [29]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

#### **Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder**

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [30-32],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert z. B. anhand wissenschaftliche Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind. Wie in Abschnitt 5.3.2.3.2 zu den Limitationen des SMARtCARE-Registers beschrieben, sollten die für die Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung relevanten Confounder vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3]. Es sollte dabei insbesondere geprüft werden, ob die für die AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec definierten Confounder auch für eine AbD zu Risdiplom ausreichend sind, da die AbD zu Risdiplom teilweise andere Patientengruppen untersuchen soll.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [33], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [34]. Aufgrund der im SMARtCARE-Register erwarteten Fallzahl kann voraussichtlich davon ausgegangen werden, dass diese Anforderung für die Registerstudie erfüllt wird.

### **Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder**

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Risdiplom als auch für Nusinersen/BSC umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung

des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben, und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.

- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [35]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist.

### **Berücksichtigung „historischer“ Daten zu Nusinersen**

Nusinersen wurde einige Jahre vor Risdiplom zugelassen. Es ist offen, ob und wenn ja, welche Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Risdiplom mit Nusinersen behandelt wurden, im Falle einer früheren Verfügbarkeit von Risdiplom eher mit Risdiplom behandelt worden wären.

Sofern die vor Zulassung von Risdiplom erhobenen Daten zu Nusinersen aufgrund der Datenverfügbarkeit und -qualität grundsätzlich verwendbar sind (siehe hierzu Ausführungen zum SMARtCARE-Register in Abschnitt 5.3.2.3.2), erscheint es sinnvoll, Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung solcher Daten zu Nusinersen durchzuführen. Daraus könnten sich ggf. auch Hinweise ableiten lassen, welche Kriterien die Wahl zwischen Risdiplom und Nusinersen beeinflussen. Die „historischen“ Daten zu Nusinersen sollten jedoch nicht per se ausgeschlossen werden.

### **BSC als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragestellungen a2 und b2 (SMA Typ III und präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis 4 Kopien des SMN2-Gens)**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellungen a2 und b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (SMA Typ III und präsymptomatische Patientinnen

und Patienten mit bis 4 Kopien des *SMN2*-Gens) ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC. Sollte in Deutschland ein allgemeines Neugeborenen-Screening auf SMA eingeführt werden, ist davon auszugehen, dass die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe zur gezielten SMA-Therapie zunehmend bereits präsymptomatisch eingesetzt werden. Damit verbunden wäre eine abnehmende Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III sowie den präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des *SMN2*-Gens, die nicht mit solchen Wirkstoffen, sondern mit BSC behandelt wurden oder werden. Es erscheint daher sinnvoll, dass der Vergleich mit BSC auch für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit der bis zu 4 Kopien des *SMN2*-Gens sowie für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III nicht im Fokus der anwendungsbegleitenden Datenerhebung steht. Es wird daher empfohlen, Auswertungen zur Fragestellung 2 primär zum Vergleich mit Nusinersen und daher sowohl mit als auch ohne Einschluss der mit BSC behandelten Patientinnen und Patienten durchzuführen.

### **Zwischenanalysen**

Bei der SMA handelt es sich aus mehreren Gründen aktuell um ein sehr dynamisches Therapiegebiet. Dazu gehört die erst kürzlich erfolgte Zulassung zielgerichteter Therapien, aber auch die nationale und internationale Diskussion über die Einführung eines Neugeborenen-Screenings der SMA. Letztere wird potenziell den Therapiebeginn deutlich vorverlagern. Und potenziell wird aufgrund des längeren Überlebens der Kinder die motorische Entwicklung bei der vergleichenden Betrachtung von Therapieoptionen einen noch größeren Stellenwert erhalten. Wie in den vorhergehenden Abschnitten in Tabelle 10 und Tabelle 11 gezeigt, ist zudem das Wissen um die Effekte von Risdiplam und Nusinersen begrenzt.

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bedeutet dies, dass diese auf eine wesentlich veränderte Erkenntnislage reagieren sollte. Dazu könnten insbesondere eine Anpassung der zu erwartenden Fallzahl oder eine Anpassung der notwendigen Beobachtungsdauer gehören.

Es wird daher empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende anwendungsbegleitende Datenerhebung, z. B. hinsichtlich der zu erwartenden Fallzahl und der notwendigen Beobachtungsdauer, zu diskutieren.

### **Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern**

Wie in Abschnitt 5.4.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt 5.4.3 beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

## 6 Diskussion

Das vorliegende Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Risdiplom wurde zur Umsetzung von § 35a SGB V im G-BA erstellt. Es bildet die Fragestellung in 4 PICO's ab und enthält Empfehlungen zu Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, zur Methodik und zur Auswertung der Daten aus der Erhebung.

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Risdiplom, die sich aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Dabei ist das Ziel, zu klären, inwieweit die Fragestellung der Datenerhebung (auch kurzfristig) mithilfe dieser Studien beantwortet werden kann. Im vorliegenden Fall hat diese Überprüfung ergeben, dass die beauftragten Studien nicht geeignet sind, die Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Risdiplom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren (siehe Abschnitt 5.3.1). Ursache dafür ist vermutlich die unterschiedliche Fragestellung von Zulassung und Nutzenbewertung, denn bei der von der EMA geforderten PAES ist lediglich eine Beobachtung von Risdiplom, aber kein Vergleich von Risdiplom mit Nusinersen vorgesehen.

Ein wichtiges Instrument für anwendungsbegleitende Datenerhebungen sind Indikationsregister, in denen die Datenerhebung als Registerstudie durchgeführt werden kann. Damit die erhobenen Daten in einer Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens beitragen können, müssen die Register und die erhobenen Daten bestimmte Qualitätskriterien erfüllen [3]. Die Identifizierung und Bewertung vorhandener SMA-Register ist deshalb ein wichtiger Bestandteil dieses Berichts. Nachdem potenzielle SMA-Register bereits in der Konzepterstellung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec identifiziert wurden, wurden die Registerbetreibenden des als relevant bewerteten Registers SMARtCARE um die Aktualisierung der für Onasemnogen-Abeparvovec gemachten Angaben gebeten. Die gemachten Angaben bestätigen die Eignung des SMARtCARE-Registers als Datenquelle einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Risdiplom und zeigen auch, dass das Register insbesondere mit Blick auf die Datenqualität sinnvoll weiterentwickelt wurde und noch werden soll.

Die Einbindung weiterer (internationaler) Register sollte durch den für die PAES und für Risdiplom verantwortlichen pU geprüft werden. Mangels öffentlich verfügbarer Informationen ist offen, ob in den internationalen Registern, in denen die PAES zu Risdiplom durchgeführt werden soll, auch eine geeignete vergleichende Registerstudie zu Risdiplom vs. Nusinersen/BSC durchgeführt werden kann. Für eine solche Registerstudie sollten das Studienprotokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD zu Risdiplom der Ausgangspunkt sein. In diesem Zusammenhang sei auf ein französisches Indikationsregister verwiesen, in dem ausweislich eines Eintrags im Studienregister clinicaltrials.gov Daten sowohl zu Risdiplom als auch zu Nusinersen erfasst werden und dass möglicherweise eine Datenquelle für die PAES zu Risdiplom darstellt [36].

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung werden im Idealfall aus einer Fallzahlschätzung abgeleitet. Im vorliegenden Fall kann die notwendige Fallzahl jedoch nur näherungsweise angegeben werden, weil robuste Daten fehlen, die die Grundlage für eine Fallzahlschätzung bilden könnten. Dabei ist insbesondere relevant, dass für Teile der Patientenpopulation (z. B. für präsymptomatische Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten mit SMA Typ II oder III) sowohl für Risdiplom als auch für Nusinersen nur sehr wenig Daten zur Schätzung der erwarteten Effekte zur Verfügung stehen. Es wird deshalb notwendig sein, im Verlauf der Datenerhebung zu überprüfen, ob sich aus den dann verfügbaren Informationen Anpassungen der Datenerhebung ergeben, z. B. in der notwendigen Fallzahl oder der Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten. Eine derartige Überprüfung sehen die gesetzlichen Regelungen auch vor.



## 7 Fazit

Das Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Risdiplom hat folgende Komponenten:

### PICO

Tabelle 12: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; WHO: World Health Organization	

Tabelle 13: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erhalt der motorischen Funktion) 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive Care; SMA: spinale Muskelatrophie	

Tabelle 14: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit bis 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Tabelle 15: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität 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 unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

**Art und Methodik der Datenerhebung**

- nicht randomisierter Vergleich von Risdiplam 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; dies sollte vom pU insbesondere für die Register geprüft werden, in denen die von der EMA beauftragte PAES zu Risdiplam durchgeführt werden soll)

**Dauer und Umfang der Datenerhebung**

- Dauer bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtung mindestens 36 Monate für alle Patientinnen und Patienten
  - für präsymptomatische Patientinnen und Patienten: Zusätzlich Zwischenanalyse nach 18 Monaten
  - Überprüfung des Rekrutierungsverlaufs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
- Umfang bestimmt von den zu erhebenden Endpunkten und den erwarteten Effekten; Überprüfung der Annahmen zur Effektstärke im Rahmen von Zwischenanalysen

**Auswertung der Datenerhebung**

- Überprüfung der Annahmen für Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Verlauf der Erhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
  - ggf. fragestellungsbezogen Anpassung der Planung
  - Definition von Abbruchkriterien im statistischen Analyseplan (fragestellungsbezogen)
- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

## 8 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-43\\_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung\\_rapid-report\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Risdiplom (Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5051/2021-10-07\\_AM-RL\\_Risdiplom\\_Einleitungs-Verfahren.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5051/2021-10-07_AM-RL_Risdiplom_Einleitungs-Verfahren.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Risdiplom (Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5065/2021-10-21\\_AM-RL-XII\\_Risdiplom\\_D-663.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5065/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplom_D-663.pdf).
6. 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: 29.11.2021]. 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).
7. 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).
8. Pechmann A, König K, Bernert G et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 18. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-0998-4>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Feststellung zum Beschluss der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2022 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5246/>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplom (Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/>.
13. European Medicines Agency. Evrysdi; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
14. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for Evrysdi (Risdiplom) [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/evrysdi-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/evrysdi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).
15. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for Application Number 213535Orig1s000 [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/213535Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213535Orig1s000Approv.pdf).
16. U.S. Food & Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments; Product: Evrysdi (risdiplom) [online]. 2021 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risdiplom (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-50\\_risdiplom\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-50_risdiplom_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
18. Roche Pharma. Risdiplom (Evrysdi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/#dossier>.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation 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: 27.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7294/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_awD\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_D-549\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7294/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_ZD.pdf).
20. AveXis. Registry of patients with a diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA) [online]. 2022 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04174157>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risdiplom (spinale Muskelatrophie) – Addendum zum Auftrag A21-50 [online]. 2021 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-118\\_risdiplom\\_addendum-zum-auftrag-a21-50\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-118_risdiplom_addendum-zum-auftrag-a21-50_v1-0.pdf).
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-68\\_onasemnogen-abeparvovec\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-68_onasemnogen-abeparvovec_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Addendum zum Auftrag A21-68 [online]. 2021 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-128\\_onasemnogen-abeparvovec\\_addendum-zum-auftrag-a21-68\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-128_onasemnogen-abeparvovec_addendum-zum-auftrag-a21-68_v1-0.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5111/2021-11-04\\_AM-RL-XII\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_D-679\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5111/2021-11-04_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_D-679_BAnz.pdf).
25. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
26. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
27. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* 2014; 261(1): 152-163. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-7154-1>.

28. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
29. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.
30. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
31. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
32. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
33. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
34. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
35. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: 15657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15657>.
36. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) [online]. 2021 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04177134>.

## Anhang A Suchstrategien

### Suche in bibliografischen Datenbanken nach Indikationsregistern

#### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 24, 2021>

#	Searches
1	exp Muscular Atrophy, Spinal/
2	spinal muscular atroph*.ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Registries/
5	regist*.ti,ab.
6	or/4-5
7	3 and 6
8	7 and 20200701:3000.(dt).

### Suche in Studienregistern zu Nusinersen

#### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Nusinersen OR ISIS396443 OR ISIS-396443

#### 2. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nusinersen* OR ISIS396443 OR ISIS-396443 OR (ISIS 396443)

#### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
nusinersen OR ISIS396443 OR ISIS-396443 OR ISIS 396443



## Anhang B Rückmeldung zum SMArtCARE-Register: Aktualisierter Fragebogen

Nachfolgend ist der zum SMArtCARE übermittelte, ausgefüllte Fragebogen dargestellt. Die neu gemachten Angaben sind kursiv dargestellt.

### Teil 1: Dateninhalte des Registers

#### 1. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patient/Angehöriger       Ärzte / Therapeuten       Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Aktuell erfolgt die Dateneingabe ausschließlich durch die Behandlungszentren. Geplant ist ein Patientenportal mit dem Die Patienten direkt auf eine Auswahl ihrer eigenen Daten zugreifen können (Leserecht) und Fragebogen eingestellt werden können, die dann direkt von PatientInnen bzw. Angehörigen online ausgefüllt werden können. Hierzu liegt bereits eine Testversion vor, die noch 2020 live gehen wird.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

*Das Patientenportal ist 2020 live gegangen. Bisher haben die Patienten ausschließlich Leserecht. Die Freischaltung von Fragebögen ist für das Jahr 2022 angedacht.*

*Der Zugang für das Portal wird per E-Mail an den Patienten verschickt und durch das dokumentierende Zentrum initiiert, nachdem die E-Mail-Adresse des jeweiligen Patienten im Abschnitt des Enrolment-Bogens, der nur für das dokumentierende Zentrum einsehbar ist, eingegeben wurde.*

#### 2. Welche Daten zum genetischen Befund sind im Register dokumentiert (z. B. genetisches Bestimmungsverfahren, Datum, SMA-Typ, Anzahl SMN2-Kopien, Technik zur Bestimmung der Anzahl der SMN2-Kopien)?

Mutationstyp in SMN1, SMN2 Kopienzahl, Datum des genetischen Befundes, Name des genetischen Institutes, Technik zur Bestimmung der SMN2 Kopienzahl, *Familienanamnese*

Ggf. Verweis auf Dokument: Excel Datei DataDictionary (Blatt: Registration\_Baseline, Zeilen 18-26)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**3. Anhand welcher Parameter wird im Register der Zustandsverlauf der Patienten bestimmt (z. B. motorische Entwicklung, Atmungs- und Ernährungssituation)?**

Die Anwendung der verschiedenen Parameter ist abhängig vom Alter, Funktionszustand und ggf. Therapie der Patienten. Es gibt Empfehlungen zu Zeitintervallen und Parametern für die Behandlungszentren. Die Datenbank schlägt entsprechend dieser Logarithmen das nächste Visitendatum sowie die empfohlenen Parameter vor. Zeitintervalle und Instrumente sind bei den Therapien (Nusinersen, Zolgensma, Risdiplom) weitgehend identisch, so dass ein möglicher Vergleich erleichtert wird.

Motorischen Entwicklung: WHO motorische Meilensteine, HINE-2, CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6-MWT

Atmungssituation: Lungenfunktionsprüfung, Verwendung einer Atemunterstützung, Art der Atemunterstützung, Dauer der Anwendung, Art des Sekretmanagement

Ernährungssituation: Gewicht, Notwendigkeit einer Sondenernährung, Frage nach Schwierigkeiten beim Schlucken oder Kauen

Verweis auf Dokument: Empfehlungen zu Untersuchungen siehe PDF-Datei: SMArtCARE\_Uebersicht\_Verlaufbeobachtung\_SMArtCARE\_V5.0\_20200812, Details siehe DataDictionary (insbesondere Blatt Medical assessment)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**4. Welche Informationen werden zum Kriterium „Beatmung“ genau erhoben? Adressieren Sie dabei insbesondere die Aspekte Zeitpunkt und Art der Beatmung, lokale Behandlungsmöglichkeiten, lokale Entscheidungskriterien für eine Beatmung.**

Art der Atemunterstützung, Start-/Enddatum der Beatmung, Beatmungstunden, Häufigkeit der Anwendung (täglich, gelegentlich, nur bei akuter Infektion), Zeitpunkt der Anwendung, Sekretmanagement. Eine standardisierte Erfassung der Entscheidungskriterien für/gegen eine Beatmung erscheint uns nicht möglich bzw. nicht aussagekräftig, da oft von einer subjektiven klinischen Beurteilung abhängig.

Verweis auf Dokument: Details siehe DataDictionary (*Version 20210708*) (Blatt Medical assessment, Zeilen 7-33)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**5. Welche standardisierten Verfahren bzw. Messinstrumente/Skalen setzen Sie für die klinische Verlaufsdokumentation von SMA-Patienten mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens ein?**

Siehe Antwort zu Frage 3. Die Auswahl der Messinstrumente ist nicht direkt abhängig vom SMA Typ oder der SMN2-Kopienzahl, sondern vom Alter und Funktionszustand. Für die einzelnen Messinstrumente werden nicht nur die Total Scores sondern alle Items erfasst.

- CHOP-INTEND score (Children´s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
- HFMS score (Hammersmith Functional Motor Scale)
- HFMS-E score (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded)
- HINE Section 2 score (Hammersmith Infant Neurological Examination)
- Observed WHO score (World Health Organization Motor Development Milestones)

Bitte nennen Sie ggf. weitere validierte Messinstrumente, die im Rahmen des Registers für die Verlaufsdokumentation **bei den oben genannten Zielgruppen** zum Einsatz kommen:

RULM, 6-MWT, Neurophysiologie (optional, nur an einigen Zentren)

Verweis auf Dokument: DataDictionary (*Version 20210708*)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**6. Welche standardisierten Messinstrumente zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität setzen Sie als Fremdbewertung (betroffene Kinder) bzw. als Selbstbewertung (Eltern/pflegende Angehörige) ein?**

Es besteht noch kein eindeutiger Konsens, welche Instrumente zur Lebensqualität (Fremd- und Selbstbewertung) bei der SMA valide und sensitiv sind. Bisher Erfahrungen in klinischen Studien sind sehr heterogen. Das Lenkungs-gremium hat deshalb diesbezüglich noch kein Instrument empfohlen. Aktuell wird die Anwendung des von der Firma Roche entwickelten SMAIS Tests diskutiert.

Bisher fragen wir Patienten bzw. Angehörige nur nach „Allgemeinem Zustand“, „motorischer Funktion und respiratorischer Funktion. Verbesserung oder Verschlechterung können auf einer 5-Punkte Skala angegeben werden. Bezugszeitrahmen ist im ersten Lebensjahr 3 Monate, bis 12 Jahre 6 Monate und über 12 Jahren 1 Jahr.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (*Version 20210708*) (Blatt: Medical Assessment, Zeilen 181-190)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**7. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle „Confounder“ (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Anzahl SMN2 Kopien, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?**

Krankheitsdauer, SMN2 Kopienzahl, Begleiterkrankungen, Körpergewicht, Skoliose, Operation der Wirbelsäule, Kontrakturen, beste erreichte motorische Funktion (vor Therapiebeginn) u.a.  
Verweis auf Dokument: DataDictionary (Version 20210708) (Blatt: Baseline und Medical Assessment)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
 oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**8. Für die Nachvollziehbarkeit von Auswertungen durch Dritte (z. B. den G-BA)**

- sind nur aggregierte Ergebnisdaten vorgesehen  
 sind patientenbezogen individuelle (anonymisierte) Datensätze verfügbar, und zwar unter folgenden Bedingungen (bitte kurz erläutern):

SMARtCARE ist ein krankheitsspezifisches Register. Die Finanzierung erfolgt bisher durch die pharmazeutische Industrie. Das SMARtCARE Netzwerk hat dabei die volle Datenhoheit. Für alle statistischen Analysen muss vorher ein finalisierter SAP durch das Lenkungsgremium genehmigt werden. Erst danach werden die Analysen durchgeführt. Es ist Ziel des akademischen Netzwerks, die Analysen möglichst selber durchzuführen. Es ist nicht vorgesehen, z.B. Daten an pharmazeutische Unternehmen weiterzugeben, die dann eigene Analysen ohne Absprache durchführen. Es ist denkbar, dass gemeinsame Analysen mit anderen Registern (z.B. international) wissenschaftlich sinnvoll sind. Auch in diesem Fall muss ein SAP vorher durch das Lenkungsgremium genehmigt werden. Eine Weitergabe von anonymisierten Daten ist grundsätzlich denkbar und durch die Einverständniserklärung der Patienten und das Ethikvotum abgedeckt, müsste im Einzelfall aber im Detail abgesprochen und durch das Lenkungsgremium genehmigt werden.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
 oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**9. Wie wird die Abgrenzung präsymptomatischer Patientinnen und Patienten von symptomatischen Patientinnen und Patienten gesichert?**

- Angabe Datum des Gentests und nachfolgend Datum der ersten klinischen Leitsymptome  
 Eingabe ob bei Therapiestart präsymptomatisch bzw. symptomatisch

**Sonstiges:** Bei der Baseline Erfassung wird gefragt, ob die Diagnose präsymptomatisch gestellt wurde. Falls ja, wird weiter nachgefragt, ob Neugeborenencreening, positive Familienanamnese oder Sonstiges (Freitext). Presymptomatic Follow-up - bei präsymptomatischen Patienten wird in der darauffolgenden Visite im Medical Assessment nachgefragt, ob der Patient weiterhin präsymptomatisch ist oder ggf. nach dem Datum der ersten Symptome.

## Teil 2: Qualität

### 1. Existiert für Ihr SMA-Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines „Registerprotokolls“

nein  ja  ja, als Anlage beigefügt

Verweis auf Dokument: SMARtCARE\_Registry\_protocol\_Vers1.3\_20180511.pdf

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert (ggf. aktualisiertes Registerprotokoll anfügen):

### 2. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Outcomes und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem SMA-Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

nein  ja

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

### 3. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

nein  ja  ja, als Anlage beigefügt

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert (ggf. aktualisiertes Kodierhandbuch anfügen):

*Aktuellste Version vom 08.07.2021*

### 4. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

nein  ja

Das Netzwerk führt in der Regel viermal jährlich Workshops für Physiotherapeuten, Ärzte und Studienkoordinatoren durch mit Schulung in den Outcome Measure, Dateneingabe etc. Siehe auch [www.smartcare.de](http://www.smartcare.de) unter Fortbildungen. In 2020 wurde auf Webinare umgestellt.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

*Seit dem Jahr 2021 bieten wir 2-mal im Jahr gezielt Schulungen zur Datenerfassung und –erhebung durch unsere Datenmanagerin an.*

**5. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die registrierten Patienten?**

- nein  ja

Einziges Einschlusskriterium ist eine genetisch gesicherte 5q SMA sowie das vorliegende Einverständnis zur Teilnahme.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**6. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?**

- nein  ja  teilweise

Die elektronischen Case Report Forms beinhaltet verschiedene direkte Datenprüfungen. Es werden Formate und Gültigkeitsbereiche direkt bei der Eingabe geprüft. Es sind Pflichtfelder und Datenformate für die Eingabe definiert. Zusätzlich gibt es einfache (Cross-)Checks die direkt im System während der Dateneingabe Warnungen ausgeben. Je Dateneingabe und -änderung ist personenbezogen nachvollziehbar.

Die Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität erfolgt teilweise mittels Plausibilität-Checks. Die zu implementierenden Checks (in SAS programmiert) werden zuvor in einem Queryplan festgelegt. Die sich aus den Plausibilität-Checks ergebenden Queries (Nachfragen/Rückfragen) werden an den Zentren zur Überprüfung der Datenangaben geschickt. Queries werden direkt durch die Änderung der Daten, beantwortet.

Eine Source Data Verification wird bisher nicht durchgeführt, weil dafür kein Budget zur Verfügung steht. Im Gegensatz zu einer AMG-Studie sind die Studienzentren auch nicht zu einer kompletten Archivierung aller Source Data verpflichtet. Von daher wäre zu überlegen, wie ggf. eine

Qualitätskontrolle an den Zentren ggf. aussehen könnte. Falls erforderlich wäre es auch denkbar, innerhalb von SMARtCARE an einer Subpopulation eine klinische Studie durchzuführen.

Verweis auf Dokument: Definitionen von Datenfelder und Eingabeoptionen im DataDictionary (Version 20210708).

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

*Im Rahmen der Abda zu Onasemnogen-Abeparvovec werden ab dem Jahr 2022 in den teilnehmenden Zentren eine Source Data Verifikation von der Firma CSG, Berlin durchgeführt.*

**7. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?**

Bisher hat kein projektspezifisches Audit stattgefunden. Das Datenmanagement und IT für SMARtCARE werden vom Zentrum Klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg durchgeführt. Der Bereich wurde vom European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) als Datamanagement Zentrum zertifiziert. Details zum Zertifizierungsstandard finden sich unter <https://ecrin.org/data-certification-standards>.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**8. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?**

- nein  ja  teilweise

Die Prozesse im Datenmanagement und der biometrischen Auswertungen werden über ein QM System und Standard Operating Procedures gesteuert. Projektspezifische Änderungen werden dokumentiert. Alle Dokumente werden mit einer Versionsnummer und Datum versehen.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**9. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?**

Siehe auch Frage 8. Das SMARtCARE Register wird von pharmazeutischen Unternehmen gefördert, weil eine öffentliche Förderung nicht möglich war. Bisher ist Biogen einziger Förderer. Es gab

gemeinsame Konferenzen mit Biogen, Avexis/Novartis und Roche. Eine gemeinsame Förderung wurden von allen dreien zugesagt. Mit Avexis laufen bereits konkrete Vertragsverhandlungen. Die teilnehmenden Zentren erhalten eine Aufwandsentschädigung pro dokumentierter Visite. Die Vergütung ist unabhängig von einer möglichen Therapie. Datenhoheit liegt beim SMARtCARE Netzwerk. Statistische Analysepläne werden von dem Institut für Medizinische Biometrie in Freiburg erstellt. Alles SAPs müssen vom Lenkungsgremium genehmigt Ein Datentransfer an pharmazeutische Unternehmen ist nicht vorgesehen, außer wenn dies zu regulatorischen Zwecken erforderlich ist und dann auch nur für diese verwendet wird. Gemeinsame wissenschaftliche Analysen mit Registern in anderen Ländern sind angedacht. Auch hier muss das Projekt und der SAP jeweils vorher vom Lenkungsgremium genehmigt werden. Teilnehmer des Netzwerks können Projekte und Analysen vorschlagen, die dann vom Lenkungsgremium diskutiert werden.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

*Seit 2021 wird das SMARtCARE-Register auch von Novartis (ehemals Avexis) finanziell unterstützt. Es gelten für Novartis die gleichen Voraussetzung wie für Biogen.*

**10. Ist die Finanzierung Ihres SMA-Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?**

- nein  ja  unklar

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**11. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen?**

- nein  ja  teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung:

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Version 20210708)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:



**12. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)**

nein

ja

teilweise (mit der Bitte um eine

Für Nusinersen werden keine Dosierungen erfragt, weil es sich um eine Standarddosis handelt (12 mg pro Applikation). Therapie mit Zolgensma und Risdiplam sind noch nicht im DataDictionary enthalten. Es gibt aber bereits Papier CRFs, die aktuell in der Datenbank programmiert werden.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Nusinersen), PDF Versionen der CRFs für Zolgensma

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

*Seit dem Sommer 2020 können auch detaillierte Angaben zu Zolgensma und Risdiplam in den eCRFs der Datenbank erfasst werden:*

*Nusinersen:*

- *Medical Assessment:*
  - *Startdatum*
  - *Andauernde Therapie?*
  - *Enddatum*
- *Nusinersen-Bogen:*
  - *Behandlungsdatum*
  - *Stationäre/ambulante Behandlung*
  - *Künstliche Beatmung (+ Art der Beatmung)*
  - *Anästhesie/Sedierung (+ verwendetes Medikament, Verabreichung)*
  - *Dauer der Prozedur*
  - *AE während der Prozedur*

*Zolgensma:*

- *Medical Assessment:*
  - *Behandlungstag*
- *Zolgensma day of treatment:*
  - *Anti-AAV9 Titerbestimmung (Datum des Tests, Ergebnis, zusätzlicher Test für AAV9-Titer)*
  - *Körpergewicht*
  - *Dosisvolumen*
  - *Verabreichung*
  - *Prednisolon-Behandlung (1 mg/kg oder abweichend)*
  - *Auffällige Befunde 48 h vor und nach der Behandlung*
- *Zolgensma follow-up:*
  - *Datum der Untersuchung*
  - *Laufende Prednisolon-Behandlung (+ Dosierung)*
  - *Auffällige Befunde in Zusammenhang mit Zolgensma*

*Risdiplam:*

- *Medical Assessment:*
  - *Dosis (Standard oder abweichend)*
  - *Unterbrechung für mehr als 4 Wochen?*

**13. Werden unerwünschte Ereignisse bei den Patienten systematisch erfasst einschließlich spezifischer unerwünschter Ereignisse von Therapien mit Nusinersen und Onasemnogen Apeparvovec / Dexamethason?**

nein  ja  teilweise (mit der Bitte um eine kurze

Erläuterung:

Bei jeder dokumentierten Visite wird aktiv nach unerwünschten Ereignissen gefragt.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Adverse Event, CRFs für Zolgensma und Risdiplom)

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**14. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?**

nein  ja

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**15. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patienten?**

nein  ja  ja, in Form von ICD 10 Kodierungen

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**16. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres SMA-Patientenregisters benötigte Auswertungen aktueller Daten bzw. anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?**

Innerhalb von ca.   2   Monaten

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**17. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?**

nein  ja  ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Erhebungszeitpunkte können beliebig festgelegt werden, da das Datum der Visite flexibel ist. Zusätzliche Erhebungsinstrumente können hinzugefügt werden. Dies ist sehr zeitnah über ein Papier CRF möglich (aktuell bereits für Zolgensma). Die technische Umsetzung im eCRF benötigt etwas länger, die Übertragung vom Papier CRF in die Datenbank, kann dann später erfolgen.

Zu beachten ist allerdings, dass es sich bisher um eine nicht-interventionelle Sammlung von Real-World Daten handelt. Somit werden nur Daten der klinischen Routine erfasst. Es ist also bei jedem neuen Instrument zu prüfen, ob es sich um klinische Routine handelt oder ob die Grenze zu einer interventionellen Studie überschritten wird. Dafür wäre ggf. eine Erweiterung des Einverständnisses und des Ethikvotums erforderlich.

**und mit folgender Frist:**

   Papier CRF 1 Monat, eCRF 4 Monate, Ethikvotum und Einverständnis 12 Monate   

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**18. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens in Hinsicht auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?**

sehr gut  gut  befriedigend  ausreichend  mangelhaft  ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Fast alle pädiatrischen neuromuskulären Zentren beteiligen sich an dem Register. Es besteht ein hohes wissenschaftliches und klinisches Interesse an der Generierung weiterer Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit. Falls über einen längeren Zeitraum keine Daten eingetragen werden, wird der Grund erfragt (siehe CRF EndofDataCollection).

Die Aufwandsentschädigung für die Zentren ist ein weiterer Anreiz zur regelmäßigen Dokumentation. Die Empfehlungen zur Evaluation und die CRFs sind hilfreiche Instrumente für die klinische Routine.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**19. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens entstehen?**

sehr gut  gut  befriedigend  ausreichend  mangelhaft  ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Gerade in den pädiatrischen Zentren ist die standardisierte Therapieevaluation an den neuromuskulären Zentren meist Teil der klinischen Routine.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**20. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für diese zuvor beschriebene Teilgruppe von Patientinnen und Patienten mit SMA?**

sehr gut  gut  befriedigend  ausreichend  mangelhaft  ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Durch die regelmäßigen Trainings sind die Physiotherapeuten gut ausgebildet. Motorische Meilensteine sind sicher robuster als exakte CHOP-INTEND Scores. Wir planen die Einführung einer Zertifizierung für Evaluatoren. Dann könnte ggf. auch danach gefiltert werden, um nur Daten von zertifizierten Personen zu nutzen.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

*Seit 2021 bieten wir zur Qualitätssicherung der physiotherapeutischen Schulung, eine online-Zertifizierung für ausgewählte physiotherapeutische Evaluationen für die teilnehmenden Physiotherapeuten über die Lernplattform ILIAS statt.*

**21. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens erhobenen Daten über die Zeit?**

sehr gut  gut  befriedigend  ausreichend  mangelhaft  ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Siehe Antwort zu 27.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**22. Bestehen unter Qualitätsgesichtspunkten in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren oder der Gruppe der eingebenden Personen (Ärzte, Patienten/Eltern)?**

nein  ja

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

### Teil 3: Registrierte Patienten

**23. Sind in Ihrem SMA-Patientenregister deutsche Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens enthalten und wenn ja, wie viele?**

nein  ja, und zwar \_\_\_\_\_ (Anzahl), erfasst seit dem Jahr \_\_\_\_\_

Datenexport 1. Juli 2020 (registrierte Patienten n=654):

130 Patienten mit SMA Typ 1, davon 115 mit bis zu 3 SMN2 Kopien

382 Patienten mit bis zu 3 SMN2 Kopien, davon 267 nicht SMA Typ 1

Es ist ein weiterer Anstieg zu erwarten, weil noch nicht alle auf Papier CRF dokumentierten Patienten an den Zentren in die Datenbank eingegeben wurden. So sind beispielsweise in den letzten zwei Monaten (07-08/2020) etwa 100 zusätzliche Patienten eingetragen worden.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

*Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:*

*Datenexport 10.01.2022 (registrierte Patienten n = 1223):*

*279 Patienten mit SMA Typ 1, davon 258 mit bis zu 3 SMN2 Kopien*

*1001 Patienten mit bis zu 3 SMN2 Kopien, davon 743 nicht SMA Typ 1*

**24. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten aus Deutschland mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens?**

nein  ja  unklar

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die Betreuung dieser Patienten ist zentralisiert und erfolgt überwiegend an den teilnehmenden Kliniken. Laut Auskunft der Zentren und eigenen Erfahrungen ist Anzahl der Patienten, die eine Studienteilnahme verweigern gering.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

*Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:*

**25. Sind in ihrem SMA-Patientenregister deutsche Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens enthalten, die keine Therapie mit Nusinersen oder Onasemnogen Apeparvovec erhalten haben?**

nein       ja, und zwar ungefähr \_\_\_\_ (Anzahl) Patienten

Falls Sie mit „ja“ geantwortet haben, sind die bei „unbehandelten“ Kindern erhobenen Daten konsistent zu denen der „behandelten“ Kinder

nein       ja

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

nein       ja, und zwar ungefähr 61 (Anzahl) Patienten

Falls Sie mit „ja“ geantwortet haben, sind die bei „unbehandelten“ Kindern erhobenen Daten konsistent zu denen der „behandelten“ Kinder

nein       ja

**26. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patienten in Ihrem Register eingerichtet?**

nein       ja, und zwar (bitte erläutern):

Über das Datenmanagement ist es möglich einen Patienten von einem Zentrum zu einem anderen zu transferieren, wenn der Patient zustimmt. Getrennt von den klinischen Daten werden in verschlüsselter Form identifizierenden Daten gesammelt. Diese sind für das Datenmanagement nicht zugänglich, können zur Generierung sogenannter „unique identifier“ genutzt werden, um Duplikate zuverlässig zu erkennen.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

## Teil 4: Registerindividuelle Fragen

**27. Ist für das Register geplant, künftig standardisierte Instrumente zur Selbst- und Fremdbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Kinder und / oder der Eltern und pflegenden Angehörigen einzusetzen? Falls zutreffend, welche Instrumente/Skalen sind das?**

Siehe Frage 6. Es werden gerade die technischen Voraussetzungen geschaffen, um online Fragebögen direkt von Patienten ausfüllen zu lassen. Wir erwarten uns davon eine bessere Compliance, weil die Zentren die Fragebogen nicht aushändigen und in die Datenbank übertragen müssen.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

**28. Wie ist der Stand der Kooperation mit dem internationalen SMA-Patientenregister RESTORE, die die Träger dieses Registers laut Publikationen beabsichtigen?**

Prof. Kirschner ist auch Mitglied in dem Steering Committee des RESTORE Registers. Hierbei handelt es sich um ein internationales, krankheitsspezifisches SMA Register. Das Register wird durch Avexis/Novartis betrieben. Primäre Studienzentren befinden sich bisher vor allem in den USA. In den europäischen Ländern ist eine Zusammenarbeit mit bestehenden Registern geplant. Eine direkte Rekrutierung von Patienten in das RESTORE Register ist für Deutschland aktuell nicht vorgesehen.

Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahlen, ist eine internationale Zusammenarbeit der verschiedenen Register aus wissenschaftlichen Gründen in Zukunft vermutlich sinnvoll. Die Art der Zusammenarbeit wurde in den letzten Monaten in bilateralen Gesprächen konkretisiert. Es ist nicht vorgesehen, dass SMARtCARE Daten exportiert und in das RESTORE Register importiert werden. Vielmehr ist es denkbar, Daten aus den beiden und ggf. anderen Registern zu exportieren und gesammelt zu analysieren. Dafür ist aber jeweils ein Projektplan mit einem SAP erforderlich, der vorab von dem SMARtCARE Lenkungsgremium genehmigt werden muss.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig  
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:



**Anhang C Rückmeldung zum SMArtCARE-Register: Aktuelle Patientenzahlen**

Tabelle 16: Anzahl der aktuell im SMArtCARE-Register dokumentierten Patientinnen und Patienten entsprechend den Fragestellungen der AbD

<b>Alter: 2 Monate oder älter</b>			
<b>Präsymptomatische Patientinnen und Patienten, 1–3 SMN2-Kopien</b>	<b>Präsymptomatische Patientinnen und Patienten, 4 SMN2-Kopien</b>	<b>Symptomatische Patientinnen und Patienten, SMA Typ 1 oder Typ 2</b>	<b>Symptomatische Patientinnen und Patienten, SMA Typ 3</b>
Nusinersen: 26	Nusinersen: 5 BSC: 5	Nusinersen: 601	Nusinersen: 289 BSC: 17
AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; BSC: Best supportive Care; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron			

**Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register**

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte Register SMARtCARE auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Nr.	Qualitätskriterium	SMARtCARE
	<b>Systematik</b>	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	<b>Standardisierung</b>	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und –Terminologien (z. B. MedDRA)	ja
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja, jedoch keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
6	Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja, mit Einschränkung (keine Dosisabfrage für Nusinersen)
	<b>Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung</b>	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	unklar
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja (konsekutiver Einschluss)

Nr.	Qualitätskriterium	SMartCARE
	<b>Validität der Datenerhebung</b>	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	durch Vorgaben angestrebt
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	durch Vorgaben angestrebt
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung, source data verification ab 2022
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	geplant ab 2022
20	Registermonitoring durch interne audits	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	geplant ab 2022
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	<b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail - Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail - Dokumentation und Attributierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	angestrebt
	<b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	ja

**Anhang E Studien mit Nusinersen**

Tabelle 17: Charakterisierung der gegenüber A20-61 neu identifizierten Datenerhebungen zu Nusinersen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte <sup>a</sup>	Potenzielle Vergleichsdaten für AbD
NCT04159987	offen, 1-armig	Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) Typ II (Symptombeginn im Alter von $> 6$ Monate, Fähigkeit frei zu sitzen, aber nie zu laufen), die im Rollstuhl sitzen	geplant N = 20	Screening: k. A.  Behandlung: Nusinersen intrathekal  Beobachtung: bis zu 27 Monate	Not yet recruiting (12.11.2019) multizentrisch 11/2019–laufend	Motor Function Measure-32 [Baseline, Monat 1, 3, 7, 15 und 27]	Potenziell relevant
k. A.: keine Angabe; SMA: spinale Muskelatrophie; N: Anzahl geplanter Patientinnen und Patienten							