

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) –
Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 20. Januar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf.....	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 ebenfalls beschlossen, dass die Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec auf solche Leistungserbringer beschränkt wird, die an der geforderten anwendungsbegleitenden Datenerhebung mitwirken. Mit Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2021 wurde das Inkrafttreten des Beschlusses über die Beschränkung der Versorgungsbefugnis vom 4. Februar 2021 konkretisiert: Die im Beschluss geregelte Beschränkung der Versorgungsbefugnis auf solche Leistungserbringer, die an der geforderten anwendungsbegleitenden Datenerhebung mitwirken, entfaltet ihre Wirkung erst ab der Bestätigung des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) und Veröffentlichung der Bestätigung auf den Internetseiten des G-BA.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und an Auswertungen umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA mit Schreiben vom 11. August 2021 fristgerecht Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie einen SAP übermittelt. Die Unterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft.

Aufgrund umfangreichen Anpassungsbedarfes wurde dem pharmazeutischen Unternehmer seitens des G-BA mit Schreiben vom 28. September 2021 eine entsprechende Überarbeitung des Studienprotokolls und des SAP aufgegeben. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA daraufhin die überarbeiteten Studienunterlagen mit Schreiben vom 21. November innerhalb der angesetzten Frist übermittelt. Unter Einbindung des IQWiG wurde im Anschluss eine erneute Prüfung der Unterlagen vom G BA vorgenommen.

Die erneute Prüfung hat ergeben, dass der pharmazeutische Unternehmer das Studienprotokoll und den SAP auf Basis der Anforderungen des G-BA, die ihm mit Schreiben vom 28. September 2021 übermittelt wurden, überarbeitet hat. Einige Angaben in dem überarbeiteten Studienprotokoll (Version: 2.02, November 18, 2021) und SAP (Version: 2.02, November 18, 2021) werden jedoch als nicht sachgerecht und/oder unvollständig eingestuft und müssen nach Einschätzung des G-BA in einer weiteren Revision behoben werden.

Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss werden das Studienprotokoll (Version: 2.02, November 18, 2021) und der SAP (Version: 2.02, November 18, 2021) daher unter der Auflage bestätigt, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet wird, die im Beschluss aufgelisteten, verbleibenden und weiterhin für erforderlich gehaltenen Anpassungen am Studienprotokoll und SAP vorzunehmen.

Im Beschluss werden die verbleibenden Mängel am Studienprotokoll (Version: 2.02, November 18, 2021) und SAP (Version: 2.02, November 18, 2021) im Detail beschrieben und der jeweilige Anpassungsbedarf mit entsprechender Begründung benannt.

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

Mit Inkrafttreten des vorliegenden Feststellungsbeschlusses ist mit der Durchführung der mit Beschluss vom 4. Februar 2021 (BANz AT 19.04.2021 B3) geforderten anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Apeparovec in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie zu beginnen.

Mit diesem Startzeitpunkt entfaltet auch erst der Beschluss vom 4. Februar 2021 (BANz AT 26.02.2021 B3), zuletzt geändert am 6. Mai 2021 (BANz AT 01.06.2021 B4) zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 SGB V auf solche Leistungserbringer, die an der geforderten anwendungsbegleitenden Datenerhebung zum Wirkstoff Onasemnogen Apeparovec mitwirken, seine Wirkung. Auch wenn die Veröffentlichung der Bestätigung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans unter Auflagen mit Veröffentlichung dieses Feststellungsbeschlusses realisiert wird, erfolgt die Bestätigung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans unter Auflagen erst mit Inkrafttreten dieses Beschlusses am 1. Februar 2022. Insofern entfaltet auch der Beschluss zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis erst zu diesem Datum seine Wirkung.

Zusätzlich zu den als Auflagen verpflichtend umzusetzenden Anpassungen spricht der G-BA nachfolgend genannte Empfehlungen für eine darüberhinausgehende Anpassung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans aus, um die Datenqualität und Aussagekraft zu verbessern:

1. Seitens des G-BA wird eine Verwendung von Daten aus weiteren Registern (beispielsweise RESTORE) unter Berücksichtigung der Angaben im Beschluss des G-BA zur Forderung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) für Onasemnogen-Apeparovec, ausdrücklich befürwortet. Die Einbindung weiterer

Register wird unter Berücksichtigung der genannten Anforderungen an die Datenquelle im Beschluss zur Forderung der AbD für Onasemnogen-Abeparvovec vom 4. Februar 2021 ermöglicht. Voraussetzungen für die Einbindung von Ergebnissen internationaler Register wurden darüber hinaus bereits im Konzept des IQWiG¹ für die AbD beschrieben und die Möglichkeit einer entsprechenden Anpassung des RESTORE-Registers im Fachaustausch am 23.11.2020 diskutiert. Der G-BA empfiehlt, die im Beschluss zur Forderung der AbD beschriebenen Anforderungen zur Einbindung weiterer Register im Studienprotokoll aufzuführen und die notwendigen Bezüge zu den jeweiligen Ausführungen im Studienprotokoll zur AbD, z. B. zur Source Data Verification, herzustellen. Studienprotokoll und SAP zur Datenerhebung im SMARtCARE-Register könnten dann Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer internationaler Register einschließlich des RESTORE-Registers sein.

2. Eine Fallzahlplanung erscheint nur unter Berücksichtigung einer verschobenen Nullhypothese methodisch sachgerecht. Der G-BA empfiehlt eine grobe Fallzahlabeschätzung für den Zeitraum 36 Monate mit einer Power von 80 % durchzuführen.
3. Der G-BA empfiehlt ausdrücklich, die Anwendung einer methodisch plausiblen verschobenen Hypothesengrenze (unter Berücksichtigung der Angaben in der Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten² und eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec¹ des IQWiG) bei der Auswertung der Daten im Studienprotokoll und SAP zu ergänzen. Sollte dies nicht der Fall sein, würde bei den Prüfungen auf Vergeblichkeit und in der späteren Nutzenbewertung bei der Interpretation der Ergebnisse seitens des G-BA der Ansatz einer verschobenen Hypothesengrenze auf Basis der Präsentation der Ergebnisse in Form von Effektschätzungen mit Konfidenzintervallen zur Anwendung kommen.
4. In der überarbeiteten Version des SAP wird ergänzt, dass beim Auftreten von fehlenden Daten eine multiple Imputation vorgenommen wird und wie mit unplausiblen Daten umgegangen werden soll. Der G-BA empfiehlt, dass die Angaben zu fehlenden Werten ausreichend detailliert sind und insbesondere der Umfang der fehlenden Daten, Gründe für die fehlenden Daten und Anteile fehlender Daten beschrieben werden.
5. Angaben zur Anzahl von Patienten, die die Behandlung wechseln, einschließlich der jeweils vorliegenden Zeiten unter den verschiedenen Behandlungen, sollten Bestandteil der regelmäßig dem G-BA vorzulegenden Angaben zum Verlauf der AbD sein. Der pharmazeutische Unternehmer beabsichtigt gemäß Studienprotokoll, zu den unterschiedlichen Berichtszeitpunkten jeweils auch Informationen zum Therapiewechsel bereitzustellen („extend of treatment switching on a study level“). Der G-BA empfiehlt, dass diese Angaben ausreichend detailliert sind und

1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec: Rapid Report; Auftrag A20-61; Version 1.0 [online]. 01.10.2020 [Zugriff: 12.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-61_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec_rapid-report_v1-0.pdf

2 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; Auftrag A19-43; Version 1.1 [online]. 13.05.2020 [Zugriff: 12.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.

beispielsweise auch Angaben zur Beobachtungsdauer (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Quartile) enthalten.

6. Zur Beschreibung der geplanten Analysen hat der pharmazeutische Unternehmer das Studienprotokoll und den SAP weitreichend geändert und überarbeitet. Der Datenschnitt für die Analysen soll etwa 6 Monate vor dem jeweiligen Berichtszeitpunkt erfolgen. Dies ist für die finale Analyse nachvollziehbar, da hierfür ein vollständiges Dossier zur Nutzenbewertung zu erstellen ist. Für die weniger aufwändigen Berichte zu Zwischenanalysen erscheint dies jedoch nicht erforderlich. Der G-BA empfiehlt, dass die Datenschnitte für die Zwischenanalysen jeweils 4 Monate vor dem jeweiligen Berichtszeitpunkt erfolgen.
7. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt für die Berichte zu Zwischenanalysen und zur Prüfung auf Vergeblichkeit, dass er diese auf Basis des Moduls 4 der Dossievorlagen für Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V erstellen wird. Der G-BA empfiehlt, auf eine konkrete Benennung zu befüllender Abschnitte der Dossievorlagen zu verzichten und für die finale Analyse klarzustellen, dass diese zwar mit dem vollständigen Dossier übermittelt wird, das Dossier aber darüber hinaus den Anforderungen an ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V genügen muss.

3. Verfahrensablauf

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec gemäß den Angaben im Beschluss vom 4. Februar 2021 umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie einen SAP übermittelt. Die Unterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft. Aufgrund umfangreichen Anpassungsbedarfes wurde dem pharmazeutischen Unternehmer seitens des G-BA eine entsprechende Überarbeitung des Studienprotokolls und des SAP aufgegeben. Die erneute Prüfung hat ergeben, dass einige Angaben in dem überarbeiteten Studienprotokoll (Version: 2.02, November 18, 2021) und SAP (Version: 2.02, November 18, 2021) als nicht sachgerecht und/oder unvollständig eingestuft und in einer weiteren Revision behoben werden müssen.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG § 35a und im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 einvernehmlich beschlossen, das Studienprotokoll (Version: 2.02, November 18, 2021) und den SAP (Version: 2.02, November 18, 2021) mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss unter der Auflage zu bestätigen, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet wird, verbleibende und weiterhin für erforderlich gehaltene Anpassungen an dem Studienprotokoll und dem SAP vorzunehmen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
----------------	--------------	----------------------------

AG § 35a	4. Januar 2022	Beratung über den Sachverhalt
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Beratung über die Bestätigung des Studienprotokolls (Version: 2.02, November 18, 2021) und des SAP (Version: 2.02, November 18, 2021) unter Auflage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Bestätigung des Studienprotokolls (Version: 2.02, November 18, 2021) und des SAP (Version: 2.02, November 18, 2021) unter Auflage

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken