

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft zum
IQWiG-Bericht Nr. 977
Konzept für eine anwendungsbegleitende
Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec**
Rapid Report, Auftrag A20-61, Version 1.0, Stand
01.10.2020

Berlin, den 30. Oktober 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum IQWiG-Bericht Nr. 977

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec

Rapid Report, Auftrag A20-61, Version 1.0, Stand 01.10.2020

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) begrüßt das Konzept des IQWiG für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec. Wir danken für die Möglichkeit der Stellungnahme.

Fragestellung

Die Fragestellung für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bei Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec ist die Ermittlung des langfristigen Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die zugelassene Patientenpopulation.

Konkret sind dies Patienten mit:

- präsymptomatischer, 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit biallelischer Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens
 - ZVT = Nusinersen
- symptomatischer 5q-assoziiertes SMA vom Typ I und II mit biallelischer Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens
 - ZVT = Nusinersen
- symptomatischer 5q-assoziiertes SMA vom Typ III mit biallelischer Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens
 - ZVT = nach Maßgabe des Arztes Best Supportive Care (BSC) oder Nusinersen

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 (pU)

Die vorgegebene und allgemein praktizierte Feststellung unter Spiegelpunkt 4, die die Auswertung der erhobenen Daten durch den pU vorsieht, bleibt diskussionswürdig. Datenerhebung und Auswertung, d. h. Pharmakovigilanzmaßnahmen bzw. -studien sollten nicht mit Interessenkonflikten belastet sein sondern komplett unabhängig von Arzneimittelherstellung und -vertrieb durchgeführt werden.

**Zu 5.2, Seite 6:
Untersuchung des langfristigen Zusatznutzens**

Es ist festzustellen, dass aufgrund der geringen Zahl der in klinischen Studien untersuchten Patienten und der fehlenden Kontrollgruppe im direkten Vergleich bzw. mit der ZVT der (langfristige) Zusatznutzen nicht auf dem üblichen, wissenschaftlichen Weg bewertet werden kann. Darüber hinaus ist aktuell ein randomisierter, kontrollierter Vergleich der Wirkstoffe Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen aus ethischen Aspekten problematisch. Deswegen sind valide Kriterien für einen Vergleich in den jeweiligen Beobachtungskohorten entscheidend.

Bei der Bewertung des langfristigen Zusatznutzens sollte auch auf Populationsebene untersucht werden, ob alle Patienten Zugang zur bestmöglichen Therapie haben oder aufgrund der Preisgestaltung nur eine Selektion von Patientinnen und Patienten die für sie geeignete Therapie erhält.

**Zu 5.2, Seite 6:
Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens sowie Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens
– Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen**

Die aktuelle Datenlage ist kaum für einen wissenschaftlich fundierten Vergleich zu verwenden. Vergleicht man die Daten von Onasemnogen-Abeparvovec aus den Studien CL-101 und CL-303 mit Nusinersen aus der ENDEAR-Studie wäre ein indirekter Vergleich theoretisch möglich gewesen. Jedoch waren die Patienten in den Studien CL-101 und CL-303 im Durchschnitt früher diagnostiziert und früher behandelt als in den Zulassungsstudien von Nusinersen. Diese Tatsache ist gerade bei SMA Typ I problematisch, da die Prognose bei früher Diagnose und früher Behandlung besser ist. Bei frühem Behandlungsbeginn ist weniger Muskelmasse betroffen und irreversibel geschädigt. Dieser Umstand verzerrt den Vergleich der Wirksamkeit bei früherem Therapiebeginn erheblich.

**Zu 5.2, Seite 6:
Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens
– Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC**

Die laufenden und geplanten interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec können nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population abdecken. Daten zur SMA Typ II oder Typ III fehlen vollständig. Es ist daher kaum zu erwarten, dass sich aus anwendungsbegleitenden Beobachtungsstudien wissenschaftlich valide Daten zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich mit der ZVT ergeben werden. Für diese Anwendungsgebiete müssten idealerweise vom pU randomisierte, kontrollierte Studien vorgelegt werden.

Zu 5.3, Seite 8 ff: Verfügbare Datenquellen

Bei der Recherche zu laufenden und geplanten Datenerhebungen hätten ggfs. zusätzlich die pU für Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec kontaktiert werden können. Bei der Recherche nach Indikationsregistern hätten ggfs. bekannte Experten und/oder Therapiezentren zu Rate gezogen werden können.

Kommentar zum Rechercheergebnis möglicher Quellen für die Datenerhebung:

A. Interventionsstudien

Von den Zulassungsbehörden wurden als Auflage im Rahmen der Zulassung weitere Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec gefordert:

- Beendigung von Interventionsstudien CL-302, CL-303, CL-304
- Durchführung der prospektiven (nicht-interventionellen) Registerstudie RG-001
- Extensionsstudien LT-001, LT-002 und LT-003 zu den Interventionsstudien

Die Interventionsstudien und deren Extensionen werden vom IQWiG als Datenquelle für ungeeignet angesehen: a) sie erfassen nur Teilpopulation (überwiegend symptomatische mit SMA Typ I plus 2 Kopien); b) sie erlauben keine Vergleiche zur ZVT; c) sie erfassen nicht alle für die Nutzenbewertung entscheidungsrelevanten Endpunkte; d) die geringe Zahl eingeschlossener Patienten ist nur gering. Die Einschätzungen des IQWiG erscheinen durchweg gut begründet und nachvollziehbar. Es ist nicht ersichtlich, wie die Daten der beauftragten Interventionsstudien (und ihrer Extensionen) Erkenntnisse für die vergleichende Nutzenbewertung Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen beitragen könnten. Selbst für „naive“ nicht-adjustierte indirekte Vergleiche erscheinen sie wegen der genannten Limitationen ungeeignet.

B. Register

Es wurden drei potenziell relevante Register identifiziert: TREAT-NMD-SMA Global Registry; RESTORE und SMARtCARE. Alle drei Register benötigen auf jeden Fall Ergänzungen und Modifizierungen, um für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung in Deutschland zur Bestimmung des Nutzens von Onasemnogen-Abeparvovec nutzbar zu sein. Das TREAT-NMD-SMA Global Registry wird vom IQWiG als ungeeignet bewertet: Vonseiten des deutschen SMA-Patientenregisters wurde auf Nachfrage mitgeteilt, dass im Register keine longitudinale Outcome-Messungen vorgesehen sind. Ebenso hält das IQWiG das RESTORE-Register für ungeeignet (das Teil der Auflagen im Risk Management Plan der EMA ist: AVXS-101-RG-001): Das Register wird vom Hersteller von Onasemnogen-Abeparvovec betrieben und ist auf mit Onasemnogen-Abeparvovec Behandelte ausgerichtet; weitere Informationen vom Betreiber sind nicht zu erhalten.

Bei dem geschilderten Sachstand kann man dem IQWiG nur zustimmen, dass beide Register derzeit (und wohl auf absehbare Zeit) ungeeignet sind.

Für grundsätzlich geeignet hält das IQWiG das SMARtCARE-Register (Datenerhebung zum großen Teil in deutschen Zentren; Datenerhebung umfassend; Verlaufsbeobachtungen zu einheitlichen Zeitpunkten; Zentren in der Datenerhebung geschult; laut Betreiber offen für Änderungen und Anpassungen). Das IQWiG sieht Limitationen, die behoben werden müssten:

- keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;
- bisher kein Einschluss von Patienten ohne SMA-spezifische medikamentöse Therapie;
- bisher keine Source Data Verification;
- unklar, ob potenziellen Confounder im Datensatz vollständig enthalten sind.

Da der Betreiber offen für Änderungen und Anpassungen ist, erscheinen dem IQWiG die Limitationen behebbar. Das IQWiG sieht die Möglichkeit der Erweiterungen des

Registers durch weitere, ggfs. auch internationale – solange diese die notwendigen Voraussetzungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec erfüllen.

Der Umfang der notwendigen anwendungsbegleitende Datenerhebung ergibt sich laut IQWiG aus dem PICO-Schema. Hier ist anzumerken, dass natürlich bei den Patientencharakteristika (P) auch alle potenziellen Confounder miterfasst werden müssen (u. a. Alter, Alter bei Diagnose (später ggfs. durch ein eingeführtes Neugeborenen-Screening diagnostiziert), Alter bei Therapiebeginn, Zahl der *SMN2*-Kopien, Symptomatik, Begleiterkrankungen, Impfstatus).

Eine Source Data Verification anhand von Stichproben von 5 % oder 10 % erscheint viel zu gering. Es sollte eine komplette Source Data Verification angestrebt werden. Um Verzerrungen durch unzureichende „klinische Abbildungstreue“ insbesondere bei Expositionsangaben, potenziellen Confoundern (hier v. a. Co-Morbiditäten) und im Follow-up erhobenen Verlaufdiagnose-Codes eingrenzen zu können, sollten entsprechende Maßnahmen im Zuge von Plausibilitätskontrollen regelhaft, d. h. Fall für Fall geprüft werden.

Es werden nur Daten des Registers verwendet werden können, die prospektiv erhoben werden.

Die Einbeziehung von Registern anderer Länder ist inakzeptabel und würde zu einer enormen Verzerrung führen: Die Indikationsstellung von Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen ist sicher in hohem Maße geprägt von u. a. den jeweils anfallenden Therapiekosten, den nationalen Regulierungen der Verordnungsfähigkeit, der gesellschaftlichen Bereitschaft, das hochpreisige Mittel einzusetzen. Es erscheint schwierig bis unmöglich, diese Variablen adäquat zu berücksichtigen, um dann den Zusatznutzen unter deutschen Versorgungsbedingungen valide darzustellen.

Für die Beobachtung der motorischen Entwicklung werden 36 Monate als nötige Dauer veranschlagt, zur Beurteilung der Nachhaltigkeit 60 Monate. Diese Vorabschätzungen des IQWiG erscheinen in Kenntnis der Krankheitsverläufe und der nach bisherigem Wissen zu erreichenden Therapieeffekte plausibel.

Für den Endpunkt Tod/dauerhafte Beatmung kalkuliert das IQWiG eine nötige Fallzahl von ca. 500 Patienten für alle Subpopulationen zusammen, wenn ein Effekt im Bereich von 2–5 für das relative Risiko als ausreichender Zusatznutzennachweis gefordert wird (Vorgaben: Signifikanzniveau 5 %, Power 80 %, 2-seitiger Test, Ereignisrate unter Nusinersen nach 280 Tagen 40 %, erwarteter Effekt HR = 0,25). Die Forderung von einem Effekt in der Größenordnung von 2–5 für das relative Risiko erscheint plausibel und nachvollziehbar, wenn die insgesamt vielfältigen Verzerrungsmöglichkeiten und damit methodischen Unsicherheiten bei dieser Art vergleichender Nutzenbewertungen berücksichtigt werden.

Das IQWiG geht davon aus, dass diese 500 Patienten in allen Patientensubpopulationen gleichmäßig in die Behandlungsgruppen mit Onasemnogen-Abeparvovec bzw. Nusinersen verteilt sein werden. Es ist jedoch weitgehend unrealistisch, dass unter den aktuellen deutschen Versorgungsbedingungen und in Kenntnis der derzeitigen Datenlage zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen tatsächlich 250 Patienten mit Nusinersen behandelt werden, wenn sie zumindest von den Zulassungsbedingungen auch Onasemnogen-Abeparvovec bekommen könnten. Ziel der gut begründeten methodischen Vorgaben für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ist zumindest, dass die behandelten Kollektive weitestgehend strukturgleich sind und vergleichbare Risiken für den Krankheitsverlauf aufweisen (oder die Kollektive zumindest nach Adjustierung vergleichbar sind). Wenn tatsächlich in gleicher Zeit unter diesen Bedingungen je 250 Patienten für Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen realistisch zu erwartet wären, müsste die Frage gestellt werden, warum man dann nicht auch eine

randomisierte Zuteilung rechtfertigen könnte. Möglicherweise wäre es eine Überlegung wert, ob eine randomisierte Studie zumindest für eine Untergruppe der Kollektive vertretbar wäre (z. B. SMA vom Typ II oder III).

Das Konzept des IQWiG hält sich streng an den eigenen Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43) (1), der aus methodischer Sicht allgemeine Anerkennung als Vorlage für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung gefunden hat. Selbst wenn alle Bedingungen vom SMARtCARE-Register durch Ergänzungen und Modifikationen der aktuellen Struktur erfüllt werden könnten, bleibt es fraglich, ob zukünftig tatsächlich in der deutschen Versorgung eine ausreichende Anzahl Patienten mit Nusinersen behandelt werden wird, wenn diese auch für Onasemnogen-Abeparvovec infrage kämen (vorausgesetzt, dass der Zugang zu beiden Mitteln in gleicher Weise gewährleistet und nur von der ärztlichen Indikationsstellung abhängig ist).

**Zu 5.3.2.3.2, Seite 26:
Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register
– Zukünftige Planung**

Die Struktur und die Zuständigkeit für (zukünftige) vergleichende Registerstudien muss geklärt werden, damit valide Daten zur Nutzenbewertung zur Verfügung stehen. Die Erweiterung des bestehenden Core Dataset der SMA-Register im TREAT NMD Netzwerk erscheint sinnvoll.

**Zu 5.4.1.2, Seite 33–34:
Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung
– Übertragbarkeit**

„Die Analyse von Bladen 2014 hat gezeigt, dass zwischen verschiedenen Ländern relevante Unterschiede in der Versorgung von SMA-Patientinnen und Patienten bestehen [...]. 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 nichtmedikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv), Verfügbarkeit von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec 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. Die geplante Maßnahme des G-BA zur Qualitätssicherung nach § 136a Abs. 5 SGB V für Onasemnogen-Abeparvovec wird wichtige Aspekte des Versorgungsstandards in Deutschland benennen [...]. Nach dem Beschluss des G-BA über diese Maßnahme sollte diese daher bei der Beschreibung des Versorgungsstandards berücksichtigt werden.“

Diese absolut wichtigen Feststellungen zur potenziellen Heterogenität bei der Versorgung mit dem Studienmedikament und den Vergleichstherapien, die zum Ausschluss bei der Auswertung führen kann, sind nicht nur studienrelevant, sondern deuten auf die elementare, ggf. pre-

käre Ungleichheit im Zulassungsgebiet EU (erst recht global) hin, was den populationsbezogenen Nutzen des hochpreisigen Arzneimittels angeht. Es geht hier also nicht nur um selektionsbedingte Verzerrungen, die das wissenschaftliche Ergebnis gefährden, sondern auch um solche, die das Überleben betreffen. Die ärztliche Indikationsstellung als maßgebliches bzw. alleiniges Kriterium für eine Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie, die schon bei der Arzneimittel-Härtefallverordnung vor Zulassung durch das kritisierte Losverfahren des Herstellers relativiert wurde, wird dann für ganze Regionen bzw. Populationen langfristig zum irrelevanten Aspekt.

Zu 5.4.3, Seite 39:

Auswertung der Daten

– Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

„Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Onasemnogen-Abeparvovec als auch für Nusinersen umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.“

Angesichts der frühen Hinweise auf erhebliche Unterschiede der Wirksamkeit, sowie die ebenfalls erheblichen Unterschiede hinsichtlich patientenverträglicher Applikation (wiederholt intrathekal vs. einmalig intravenös), ist zumindest zu bezweifeln, dass beide Therapieoptionen subjektiv wie objektiv als gleichwertig wahrgenommen werden. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass allein schon diese Unterschiede eine randomisierte Studie ethisch und hinsichtlich Patienteneinverständnis fragwürdig bzw. undurchführbar erscheinen lassen.

Zu 6, Seite 42:

Diskussion

Der Ansicht des IQWiG, dass die beauftragten Studien nicht geeignet sind, Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur ZVT zu generieren, wird zugestimmt. Ein indirekter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen erscheint sinnvoll, da sich die Anwendungsgebiete entsprechen und damit Nusinersen die ZVT darstellt. Aber die vergleichende Bewertung des Zusatznutzens der beiden Therapien erfordert gleichaltrige und gleichschwere erkrankte Patientenpopulationen. Dies sollte bei der Erstellung des statistischen Auswertungsplanes berücksichtigt werden.

Fazit der AkdÄ:

Methodik, Dauer und Umfang der vom IQWiG erarbeiteten Datenerhebung erscheinen sinnvoll, obwohl die Plausibilität der praktischen Umsetzung dieses Ansatzes für SMA im SMART-CARE-Register in diesem IQWiG-Report besser hätte adressiert werden können. Die realistische Erreichbarkeit der Gruppengrößen für eine statistische Auswertung sollten besser begründet werden, die Source Data Verification sollte plausibler und die Datenerhebung und Auswertung von Registerdaten keinesfalls vom pU beeinflusst und damit mit Interessenkonflikten belastet sein. Die fehlende Antwort der RESTORE-Registerverantwortlichen auf die IQWiG-Anfrage und die weiterhin fehlende Veröffentlichung des RESTORE-Registerprotokolls sprechen stark gegen eine Einbindung des pU in die Auswertung dieser sehr wichtigen Daten zu einem der teuersten Medikamente der Medizingeschichte.

Aus Sicht der evidenzbasierten Medizin müssen die Register zur Beurteilung eines Zusatznutzens eine Ausnahme bleiben, die ähnlichen Fällen einer seltenen Erkrankung mit einer neuen Therapie mit deutlichem Effekt vorbehalten bleiben sollte.

Literatur:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V – Rapid Report A19-43: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf (letzter Zugriff: 30. Oktober 2020). Stand: 13. Mai 2020.