

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.01) und des statistischen Analyseplans (Version 4.00)

4. Addendum zum Projekt A20-61

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

ADDENDUM

Projekt: A24-19

Version: 1.0

Stand: 03.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1759

DOI: 10.60584/A24-19

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.01) und des statistischen Analyseplans (Version 4.00) – 4. Addendum zum Projekt A20-61

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.02.2024

Interne Projektnummer

A24-19

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-19>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.01) und des statistischen Analyseplans (Version 4.00); 4. Addendum zum Projekt A20-61 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-19>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Lars Beckmann
- Merlin Bittlinger
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Onasemnogen-Abeparvovec	2
2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen	2
2.2 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU.....	2
2.2.1 Studiendesign: Auswahl von Confoundern	2
2.2.2 Auswertung der Datenerhebung: Analyse der Endpunkte	2
2.2.3 Änderungen in der 3. Version von Studienprotokoll und SAP, die über die Auflagen im Beschluss vom 20.01.2022 hinausgehen	3
2.2.4 Änderung des Komparators mit Beschluss vom 21.09.2023	4
2.3 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen	5
2.4 Zusammenfassung und Fazit	7
3 Literatur	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
ATE	Average Treatment Effect
ATT	Average Treatment Effect among Treated
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
CMAP	Compound muscle action potential
FCS	Fully Conditional Specification
FSW	Fine Stratification Weights
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPD	individuelle Patientendaten
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
MCAR	Missing Completely at Random
MICE	multiple Imputation mittels Chained Equations
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
SMRW	Standardized Mortality Ratio Weighting

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 05.02.2024 mit der Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zu Onasemnogen-Abeparvovec beauftragt.

In seiner Sitzung am 04.02.2021 hat der G-BA beschlossen, eine AbD und Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für Onasemnogen-Abeparvovec in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im Survival-of-Motor-Neuron(SMN)1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens zu fordern [1,2]. Dem Beschluss liegt unter anderem das vom IQWiG erstellte Konzept für eine AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec zugrunde (Rapid Report A20-61 vom 01.10.2020) [3].

Die im Anschluss vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und statistischen Analyseplan (SAP) (Versionen 1.01 bis 3.01 [4-9]) hat der G-BA dem IQWiG jeweils mit dem Auftrag übermittelt, zu prüfen, ob die Anforderungen des G-BA umgesetzt wurden [10-12].

Mit Beschluss vom 20.10.2022 [13] hat der G-BA festgestellt, dass der pU die im Beschluss genannten Auflagen für die Durchführung der AbD und von Auswertungen in den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des SAP nicht vollständig umgesetzt hat. Die überarbeiteten Studienunterlagen enthielten zudem weitreichende Änderungen, die über die Auflagen des G-BA im Beschluss hinaus gehen. Die AbD konnte daher nur unter der Auflage durchgeführt werden, dass als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden. Die notwendigen Anpassungen wurden im Beschluss des G-BA vom 20.10.2022 [13] aufgeführt. Mit Änderungsbeschluss zur Forderung der AbD und von Auswertungen vom 21.09.2023 [14] wurde darüber hinaus der Komparator der AbD angepasst.

Gegenstand des vorliegenden Addendums ist die Prüfung, ob die in den Beschlüssen des G-BA vom 20.10.2022 und 21.09.2023 beschriebenen Anforderungen in der am 05.02.2024 mit der 1. Zwischenanalyse nach 36 Monaten übermittelten 4. Version des Studienprotokolls [15] und des SAP [16] vollständig umgesetzt wurden.

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

2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen

Der pU hat das Studienprotokoll (Version 4.01) und den SAP (Version 4.00) auf Basis der Anforderungen der G-BA Beschlüsse vom 20.10.2022 und 21.09.2023 überarbeitet. Die Prüfung des Protokolls und SAP bezieht sich ausschließlich auf die in den Beschlüssen genannten noch vorzunehmenden Anpassungen. Darüber hinaus wird ausschließlich die vom pU als G-BA-Ansatz benannte Studienplanung kommentiert.

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

2.2.1 Studiendesign: Auswahl von Confoundern

Auflage des G-BA

Im Beschluss vom 20.01.2022 wurde der pU beauftragt, den Confounder „Alter bei Symptombeginn“ in den Subpopulationen der symptomatischen Patientinnen und Patienten als „sehr wichtig“ statt „weniger wichtig“ einzustufen. Die Auflage wurde im Studienprotokoll (Version 3.01 vom 13. Juli 2022) nicht umgesetzt. Der Mangel ist zu beheben.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wird der Confounder „Alter bei Symptombeginn“ in den Subpopulationen der symptomatischen Patientinnen und Patienten als „sehr wichtig“ eingestuft.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

2.2.2 Auswertung der Datenerhebung: Analyse der Endpunkte

Auflage des G-BA

Bezüglich der Prüfung der Eignung von nicht-parallelen Daten zu Nusinersen wurde der pU im Beschluss vom 20.01.2022 beauftragt, bei zentralen Auswertungen der Stichproben der zeitlich parallel und nicht parallel erhobenen Daten die jeweils andere Stichprobe für Sensitivitätsanalysen zu verwenden. Die geforderte Planung für Sensitivitätsanalysen bezüglich der parallel und nicht parallel erhobenen Daten fehlt im SAP sowie Studienprotokoll (Version 3.01). Der Mangel ist zu beheben.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurden Sensitivitätsanalysen zu zeitlich parallel erhobenen Daten ergänzt. Dabei sind von der Stichprobe der zeitlich parallel erhobenen Daten diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst, deren Indexdatum am oder nach dem 01.01.2020 im SMARtCARE-Register dokumentiert ist.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht.

2.2.3 Änderungen in der 3. Version von Studienprotokoll und SAP, die über die Auflagen im Beschluss vom 20.01.2022 hinausgehen

Auflage des G-BA

Die vorgelegten Versionen 3.01 des Studienprotokolls und des SAP vom 13.07.2022 umfassen nicht nur Änderungen, die sich durch die Auflagen des G-BA im Beschluss vom 20.01.2022 ergeben haben. Der pU hat keine eindeutige und vollständige Kennzeichnung aller Änderungen vorgenommen, zudem finden sich im Studienprotokoll und SAP durch die vorgenommenen Änderungen innerhalb der Dokumente und zwischen den Dokumenten bedeutsame Inkonsistenzen, auch bei zentralen inhaltlichen Punkten. Die Auswirkungen dieser Änderungen auf die AbD-Studie unter Verwendung des SMARtCARE-Registers als primäre Datenquelle bleiben daher unklar.

Alle Änderungen, die über die Auflagen des G-BA im Beschluss vom 20.01.2022 hinausgehen, sind rückgängig zu machen. Bei der erneuten Einreichung der überarbeiteten Version des Studienprotokolls und des SAP ist seitens des pU sicherzustellen, dass die durchgeführten Änderungen vollständig und eindeutig nachvollzogen werden können. Änderungen, welche sich nicht aus dem im Beschluss und den zugehörigen Tragenden Gründen dargelegten Anpassungsbedarf ergeben, sind gesondert zu begründen und müssen in einem separaten Addendum zum Studienprotokoll bzw. SAP vorgelegt werden.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Für die 4. Version des Studienprotokolls und des SAP wurden zusätzlich Versionen übermittelt, in denen jegliche Änderungen seit Version 2.01 von Studienprotokoll und SAP gekennzeichnet sind. Relevante Änderungen in der Version 3.01 gegenüber der Version 2.02, die über die Auflagen des G-BA im Beschluss vom 20.01.2022 hinausgehen, sind jeweils in Addendum 2 des Studienprotokolls und des SAP dargestellt. Im Studienprotokoll wurden die Änderungen im Hauptteil beibehalten und jeweils begründet. Bei den Änderungen im SAP handelte es sich gemäß pU um strukturelle Änderungen, die im Hauptteil rückgängig gemacht wurden.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind nachvollziehbar und überwiegend sachgerecht. Im Folgenden wird auf einzelne Änderungen eingegangen.

Änderungen bei der Auswahl von Confoundern

SMN2-Kopienzahl

In der 4. Version des Studienprotokolls und des SAP wurde die SMN2-Kopienzahl als Confounder bei den geplanten Analysen der Fragestellungen zu symptomatischen

Patientinnen und Patienten (vom pU als G-BA-B und G-BA-D bezeichnet) hinzugefügt. Der pU begründet die Änderung zum einen damit, dass der Confounder in den früheren Versionen des Studienprotokolls und SAP vergessen wurde. An anderer Stelle lautet die angeführte Begründung, die Datenanalyse für den 1. Statusbericht habe ergeben, dass entgegen der ursprünglichen Erwartungen die Patientenpopulationen der symptomatischen Patientinnen und Patienten jeweils unterschiedliche Ausprägungen der SMN2-Kopienzahl aufweisen. Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

Ulnar CMAP

In der 4. Version des Studienprotokolls und des SAP wurde Ulnar Compound muscle action potential (CMAP) als Confounder gestrichen. Dieser war für eine Sensitivitätsanalyse zur Confounderadjustierung vorgesehen. Als Begründung für die Streichung gibt der pU fehlende Daten für diese Variable an. Diese Begründung ist nicht ausreichend. Vielmehr sollte die Konsequenz der fehlenden Daten und der dadurch fehlenden Sensitivitätsanalyse bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

CHOP-INTEND

In der 4. Version des Studienprotokolls und SAP wurde für den Confounder CHOP-INTEND eine neue Kategorie („n.a.“) eingefügt, die im SAP gleichzeitig als Referenzkategorie benannt wurde. Der pU gibt an, diese aufgrund der Entwicklungen bei der Studiendurchführung eingeführt zu haben. In der Methodik und den Ergebnissen zur 1. Zwischenanalyse [17] ist die Kategorie „n.a.“ nicht aufgeführt. Die Begründung ist nicht ausreichend. Sofern die Kategorie „n.a.“ eingefügt wurde, um diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigen zu können, bei denen der CHOP-INTEND nicht erhoben wird, ist sicherzustellen, dass fehlende Werte bei Patientinnen und Patienten, bei denen der CHOP-INTEND theoretisch erhoben werden kann, imputiert werden. Das geplante Vorgehen sollte in den Studienunterlagen entsprechend beschrieben werden.

Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen

In den Studienunterlagen wurde eine Passage zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen gestrichen, in der angegeben war, dass für jede auf einem Confounder basierende Subgruppenanalyse eine neue Propensity Score-Gewichtung gemäß der im SAP beschriebenen Verfahren bestimmt wird, wobei der Confounder selbst nicht Teil der logistischen Regression ist. Die Streichung ist nicht sachgerecht, da es potenziell zu Verzerrungen führen kann. Der pU hat ein angemessenes Verfahren anzugeben [18].

2.2.4 Änderung des Komparators mit Beschluss vom 21.09.2023

Auflage des G-BA

Mit dem Beschluss vom 21.09.2023 [14] wurde der Komparator von „Nusinersen“ in „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Risdiplam“ geändert.

Das entsprechend überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA gemeinsam mit der 1. Zwischenanalyse bis zum 04.02.2024 vorzulegen.

Entsprechend der Ausführungen in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 21.09.2023 [19] sollen für die AbD im Komparator-Arm Daten von mit Nusinersen-behandelten Patientinnen und Patienten und Daten von mit Risdiplam-behandelten Patientinnen und Patienten erhoben werden. Diese Änderung ist im Rahmen eines Addendums zum Studienprotokoll und SAP für die AbD-Studie für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung umzusetzen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In der 4. Version des Studienprotokolls und des SAP wurde Risdiplam als Komparator ergänzt. Zudem sind jeweils in Addendum 3 des Studienprotokolls und SAP alle Stellen dokumentiert, in denen Risdiplam als Komparator ergänzt wurde. In dem Zusammenhang wurde im Studienprotokoll ergänzt, dass Patientinnen und Patienten, die vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec weniger als 2 Wochen mit Risdiplam behandelt wurden, dem Interventionsarm zugeordnet werden.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht. Die bis zu 2-wöchige Behandlung mit Risdiplam vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec wird im Sinne einer Brückentherapie aufgefasst. Eine Begründung für den gewählten Zeitraum von 2 Wochen nennt der pU nicht.

2.3 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen

Im Folgenden wird auf einzelne Änderungen eingegangen, die bei der Prüfung der Studienunterlagen aufgefallen sind und über die in den Beschlüssen geforderten Anpassungen hinaus gehen. Es ist zu beachten, dass es keine systematische Prüfung des Studienprotokolls oder SAP über die Auflagen des G-BA hinaus gegeben hat.

Sensitivitätsanalysen

Vom pU geplantes Vorgehen

In der 4. Version der Studienunterlagen bestehen Inkonsistenzen bei den Sensitivitätsanalysen. So sind beispielsweise im SAP Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten zur motorischen Funktion aufgeführt, die im Studienprotokoll nicht benannt sind. Zudem wurde im SAP die zusätzliche Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung von „Carry-over“-Effekten von Nusinersen, bei der als Zeitpunkt der Zensurierung der Zeitpunkt der theoretisch nächsten Applikation von Nusinersen festgelegt wird, gestrichen. Begründet wird die Streichung mit der Ergänzung des Komparators um Risdiplam.

Bewertung der vom pU geplanten Analysen durch das IQWiG

Die Studienunterlagen sind anzupassen, um die Inkonsistenzen bei den geplanten Sensitivitätsanalysen zu beseitigen. Die Streichung der Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung von „Carry-over“-Effekten von Nusinersen bei Behandlungswechsel ist nicht sachgerecht. Die Sensitivitätsanalyse ist umso relevanter, je höher der Anteil an Patientinnen und Patienten ist, die mit Nusinersen behandelt werden. Da zum aktuellen Zeitpunkt unklar ist, wie hoch der Anteil an mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zum Studienende sein wird, sollte die Sensitivitätsanalyse beibehalten werden. Zudem sollte nicht nur ein Zeitpunkt für die Zensurierung gewählt werden, vielmehr sollte der Zeitpunkt der Zensurierung variiert werden (siehe [10]).

Confounderadjustierung

Vom pU geplantes Vorgehen

Der pU plant für die Hauptanalysen eine Confounderadjustierung anhand des Standardized Mortality Ratio Weighting (SMRW-Gewichtung) und der Fine Stratification Weights (FSW), welche sich auf den Average Treatment Effect among Treated (ATT) beziehen.

Bewertung der vom pU geplanten Analysen durch das IQWiG

In den vorherigen Prüfungen wurde das vom pU geplante Vorgehen nicht adressiert. Die vom pU geplanten Analysen sind jedoch nicht angemessen. Der entsprechende Schätzer ist jeweils der ATT, welcher explizit den Effekt in der Population beschreibt, aus der die Interventionsgruppe stammt [20]. Bei der Planung einer nicht randomisierten Studie sollte die Zielpopulation entsprechend einer Target Trial Emulation nach klaren, für beide Behandlungsgruppen geltenden Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert werden, sodass für die Analysen eine möglichst repräsentative Patientenpopulation (= Auswertepopulation) herangezogen wird [21]. Der entsprechende Effekt in der Zielpopulation entspricht dem Average Treatment Effect (ATE). Die Hauptanalysen zur Confounderadjustierung anhand der SMRW-Gewichtung und der FSW sind deshalb zu streichen. Geeignete Analysemethoden, welche sich auf den ATE beziehen (z. B. FSW [ATE] und Inverse Probability of Treatment Weighting [IPTW]) sind im SAP zu hinterlegen und für die weiteren Auswertungen zu verwenden. Die entsprechenden Stellen zur Hierarchie der infrage kommenden Propensity Score-Verfahren und der Prüfkriterien zur Auswahl der robustesten Methode sind anzupassen.

Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern

Vom pU geplantes Vorgehen

Die Planung zum Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern wurde in den verschiedenen Versionen von Studienprotokoll und SAP wiederholt angepasst. In der 4. Version des Studienprotokolls und des SAP beschreibt der pU für fehlende Werte bei Confoundern, dass falls bei Berücksichtigung aller Confounder mehr als 95 % der Patienten in

einer Complete-Case-Analyse berücksichtigt werden können, fehlende Werte unter der Annahme Missing Completely at Random (MCAR) nicht ersetzt werden. Liegen mehr als 5 % fehlende Werte vor, beabsichtigt der pU, die Methode der multiplen Imputation mittels der Methode Fully Conditional Specification (FCS) / Chained Equations (MICE) zur Ersetzung fehlender Werte anzuwenden.

Bewertung der vom pU geplanten Analysen durch das IQWiG

Die beschriebene Methode der multiplen Imputation mittels FCS / MICE ist prinzipiell geeignet. Jedoch ergibt sich aus der Darstellung nicht, wie die multiple Imputation konkret mit der Schätzung der Propensity Scores und der nachfolgenden Effektschätzung für die Endpunkte zusammengebracht werden soll. Dies betrifft die Einschätzung der Balanciertheit und der Überlappung sowie die Modellauswahl zum Propensity Score-Verfahren. Das genaue Vorgehen ist vom pU zu spezifizieren. In der Literatur sind verschiedene Ansätze für die Kombination von Propensity Score-Methoden mit multipler Imputation beschrieben [22-25].

2.4 Zusammenfassung und Fazit

Der pU hat die Auflagen zwar größtenteils, aber nicht vollständig umgesetzt. Folgende Auflagen wurden nicht umgesetzt:

- Gemäß Auflage des G-BA sollten Änderungen, welche sich nicht aus dem im Beschluss vom 20.01.2022 und den zugehörigen Tragenden Gründen dargelegten Anpassungsbedarf ergeben, gesondert begründen werden. Für die folgenden Änderungen besteht weiterer Anpassungsbedarf:
 - Confounder Ulnar CMAP: Die Begründung zur Streichung des Confounders ist nicht ausreichend.
 - Confounder CHOP-INTEND: Es bestehen Inkonsistenzen zwischen den Studienunterlagen und der beschriebenen Methodik und den Ergebnissen der 1. Zwischenanalyse.
- Ein Verfahren zum Umgang mit Confounding bei Subgruppenanalysen ist zu ergänzen.

Weiterer Anpassungsbedarf der Studienunterlagen ergibt sich bei den folgenden Punkten:

- Sensitivitätsanalysen: Es bestehen Inkonsistenzen zwischen Studienprotokoll und SAP. Zudem sollte die Sensitivitätsanalyse zur Berücksichtigung von „Carry-over“-Effekten von Nusinersen bei Behandlungswechsel beibehalten werden.
- Confounderadjustierung für die Hauptanalysen: Geeignete Analysemethoden, welche sich auf den ATE beziehen, sind zu hinterlegen.
- Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern: Das genaue Vorgehen ist vom pU zu spezifizieren.

3 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2021 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4702/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2021 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7293/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_TrG.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-61_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec_rapid-report_v1-0.pdf.
4. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Study Protocol. Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 1.01 [unveröffentlicht]. 2021.
5. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Statistical Analysis Plan. Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 1.01 [unveröffentlicht]. 2021.
6. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Study Protocol; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 2.02 [online]. 2021 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5254/2022-01-20_AM-RL_Onasemnogen-Abeparvovec_abD_Studienprotokoll.pdf.
7. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Statistical Analysis Plan. Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 2.02 [unveröffentlicht]. 2021.
8. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Study Protocol. Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 3.01 [unveröffentlicht]. 2022.

9. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Statistical Analysis Plan. Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 3.01 [unveröffentlicht]. 2022.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Review des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Onasemnogen-Abeparvovec - Addendum zum Auftrag A20-61 [online]. 2021 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-107_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-und-sap_addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Review des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Onasemnogen-Abeparvovec - Addendum zum Auftrag A20-61 [online]. 2021 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-149_abd-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-sap_addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungs- begleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans; 3. Addendum zum Auftrag A20-61 [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-84_abd-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-sap_addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) –Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2022 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5674/2022-10-20_AM-RL-AbD_Onasemnogen-Abeparvovec_2020-AbD-001_Feststellung.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen - Änderung [online]. 2023 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6180/2023-09-21_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_2020-AbD-001_Forderung-Aenderung_BAnz.pdf.
15. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Study Protocol. Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 4.01 [unveröffentlicht]. 2024.

16. Novartis Gene Therapies. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Statistical Analysis Plan; Protocol Number: COAV101A1DE01; Version: 4.00 [unveröffentlicht]. 2024.
17. Novartis Gene Therapies. Zwischenanalyse zur Anwendungsbegleitenden Datenerhebung gem. § 35a Abs. 3b SGB V; Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA); 1. Zwischenanalyse (36 Monate nach Beschlussdatum) [unveröffentlicht]. 2024.
18. Wang SV, He M, Jin Y et al. A review of the performance of different methods for propensity score matched subgroup analyses and a summary of their application in peer-reviewed research studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(12): 1507-1512. <https://doi.org/10.1002/pds.4328>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen – Änderung [online]. 2023 [Zugriff: 11.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9791/2023-09-21_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_2020-AbD-001_Forderung-Aenderung_TrG.pdf.
20. 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: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
21. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv254>.
22. Eiset AH, Frydenberg M. Considerations for Using Multiple Imputation in Propensity Score-Weighted Analysis - A Tutorial with Applied Example. *Clin Epidemiol* 2022; 14: 835-847. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S354733>.
23. Granger E, Sergeant JC, Lunt M. Avoiding pitfalls when combining multiple imputation and propensity scores. *Stat Med* 2019; 38(26): 5120-5132. <https://doi.org/10.1002/sim.8355>.
24. Ling A, Montez-Rath M, Mathur M et al. How to Apply Multiple Imputation in Propensity Score Matching with Partially Observed Confounders: A Simulation Study and Practical Recommendations. *Journal of Modern Applied Statistical Methods* 2020; 19(1). <https://doi.org/10.22237/jmasm/1608552120>.
25. Segalas C, Leyrat C, Carpenter JR, Williamson E. Propensity score matching after multiple imputation when a confounder has missing data. *Stat Med* 2023; 42(7): 1082-1095. <https://doi.org/10.1002/sim.9658>.