



Die Anwendungsbegleitende Datenerhebung – Nutzen und Herausforderungen am Beispiel des SMARtCARE Registers

Dr. Katharina Dörnbrack und Franziska Wenzel

17. Mai 2023

1995

**Identifikation der
genetischen
Ursache der SMA**

Lefebvre et al. *Cell*

2017

SMARtCARE

Pechmann et al. *OJRD*

2017

**Zulassung
Nusinersen**



- » Krankheitsspezifisches Register → Sammlung von Routine-Daten aus dem klinischen Alltag unabhängig von der Therapie
- » Gemeinsame Initiative von Neuropädiatern, Neurologen und Patientenorganisation „Initiative SMA“
- » Finanzielle Förderung durch pharmazeutische Industrie (Biogen, Novartis, Roche)
- » Keine Lieferung von Rohdaten an pharmazeutische Unternehmen, Datenhoheit und Datenanalyse durch akademisches Netzwerk, Überwachung durch Steering Committees
- » Dokumentationspauschale für teilnehmende Zentren (unabhängig von Therapie)



65 teilnehmende Zentren in
Deutschland, Österreich und der
Schweiz

1651 Patienten

17.800 Dokumentierte Visiten

Beobachtungszeit bis zu **6 Jahre**



Zulassung der
Gentherapie

2020



Antisense Oligonukleotid Spinraza (Wirkstoff: Nusinersen)

Gentherapie Zolgensma (Wirkstoff: Onasemogen Aporvevec)

Zulassung	2017 alle SMA Typen keine Altersbeschränkung	2020 SMA Typ 1 Patienten mit bis zu 3 <i>SMN2</i> Kopien
Verabreichungsform	intrathekal	intravenös
Verabreichungsfrequenz	alle 4 Monate	einmalig
Preis	600.000 €/ Jahr, Folgejahre 320.000 €/Jahr	2 Millionen € einmalig

Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA

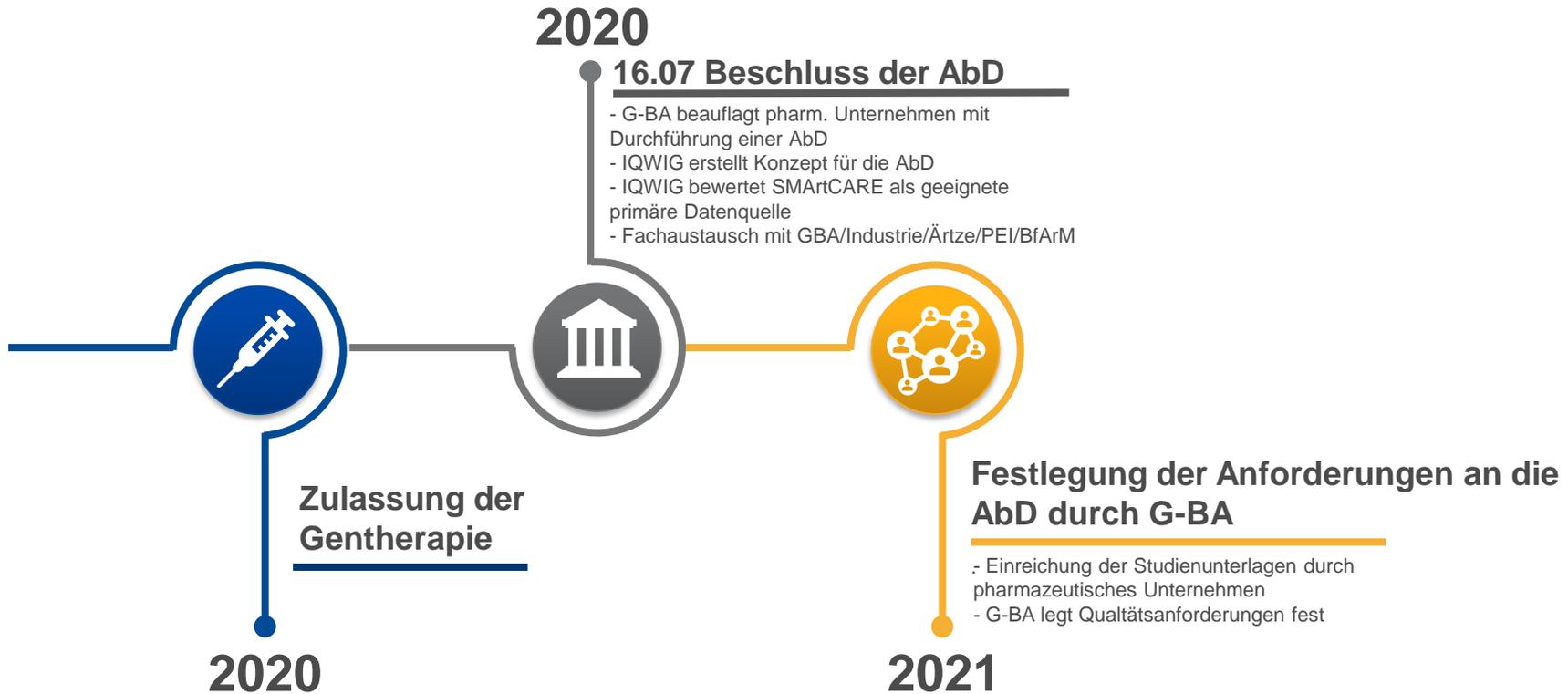
Standard	Orphan Drugs (bis 30 Millionen/Jahr ab 2023)
erheblicher Zusatznutzen	erheblicher Zusatznutzen
beträchtlicher Zusatznutzen	beträchtlicher Zusatznutzen
geringer Zusatznutzen	geringer Zusatznutzen
nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
kein Zusatznutzen	<i>Entfällt</i> (Zusatznutzen ist bereits durch Zulassung belegt)
geringerer Nutzen	

Bewertung des Zusatznutzens Nusinersen

Kollektiv	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen
SMA Typ 1	Best supportive care	Erheblicher Zusatznutzen
SMA Typ 2	Best supportive care	Beträchtlicher Zusatznutzen
SMA Typ 3/4	Best supportive care	Zusatznutzen nicht belegt
Präsympt. SMA (2 SMN2)	Best supportive care	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Präsympt. SMA (3 SMN2)	Best supportive care	Zusatznutzen ist nicht belegt

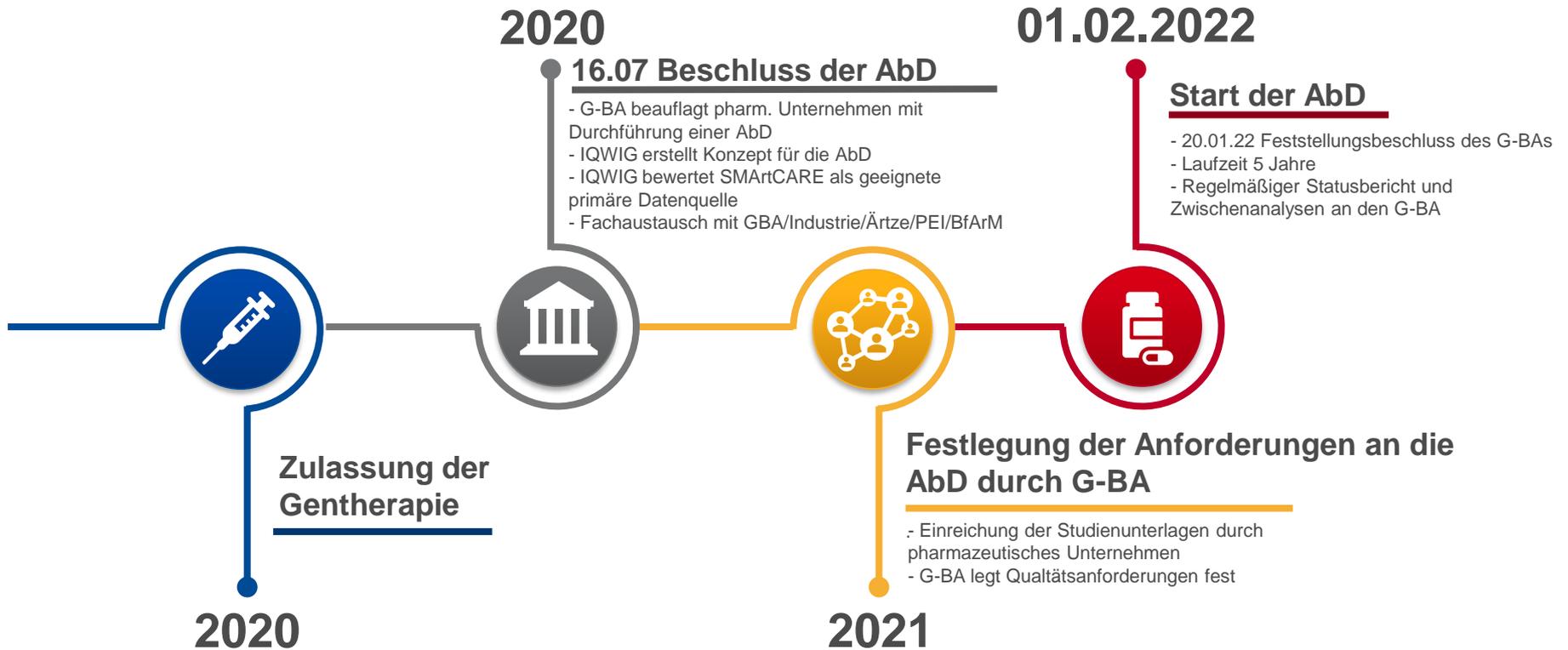
Bewertung des Zusatznutzens **Onasemnogen abeparvovec**

Kollektiv	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen
SMA Typ 1	Spinraza	Zusatznutzen nicht belegt
SMA Typ 2 (bis zu 3 SMN2 Kopien)	Spinraza	Zusatznutzen nicht belegt
SMA Typ 3 (bis zu 3 SMN2 Kopien)	Spinraza / BSC	Zusatznutzen nicht belegt
Präsympt. SMA (bis zu 3 SMN2 Kopien)	Spinraza	Zusatznutzen nicht belegt



Anforderungen des G-BAs an die Abd

- Systematische Erfassung der Therapieeffekte und Nebenwirkungen der Gentherapie in Vergleich zu **Nusinersen** (Spinraza) bei Säuglingen und Kleinkindern
- Alle Therapiezentren mit mindestens 10 Patienten unter 18 Jahren/ mind. 5 unter 10 Jahre (**Behandlungszeitraum 3 Jahre**) (Deutschland und Österreich) → zur Zeit 22 Zentren
- Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V an die Zentren:
 - Mindestmengen, personelle und strukturelle Voraussetzungen
 - Organisation von Therapie und Nachsorge
 - Dokumentationspflichten



Anforderungen des G-BAs an SMArtCARE

- AE-Formulare spezifisch für Zolgensma AEs
- Erwartete Patientenzahl: 599 gemäß Ein- und Ausschlusskriterien
 - ⇒ Anzahl theoretisch vorhandener Zolgensma-Patienten vs. tatsächlich dokumentierter Zolgensma-Patienten
- Hohe Datenqualität

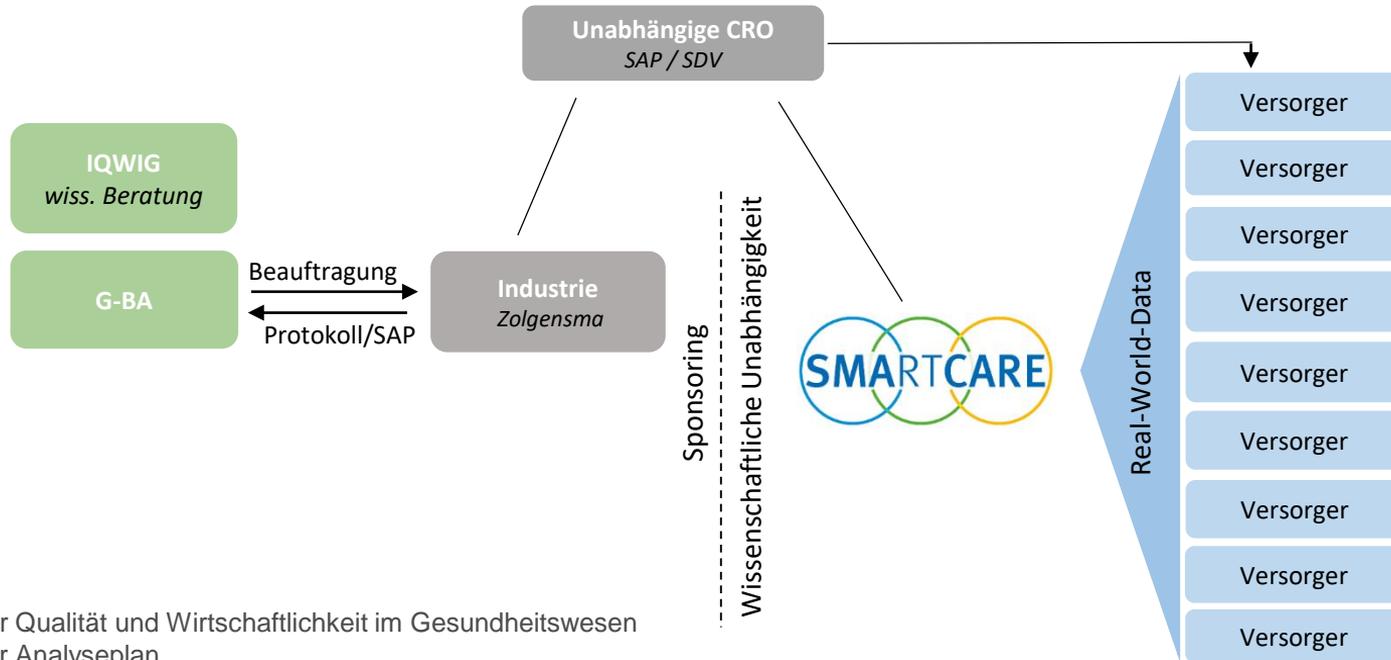
SMArtCARE – Qualitätsmaßnahmen

- Verwendung von **standardisierten Erfassungsbögen**
- Regelmäßige **Schulungen** in der Dokumentation
- Regelmäßige **Schulungen** sowie **Zertifizierungen** für Physiotherapeuten
- **Überprüfung** der Daten hinsichtlich Vollständigkeit und Plausibilität
- Datenanalysen sind vorab festgelegt und werden vom **SMArtCARE Lenkungsgremium** begutachtet

Anforderungen des G-BAs an SMArtCARE

- AE-Formulare spezifisch für Zolgensma AEs
- Erwartete Patientenzahl: 599 gemäß Ein- und Ausschlusskriterien
 - ⇒ Anzahl theoretisch vorhandener Zolgensma-Patienten vs. tatsächlich dokumentierter Zolgensma-Patienten
- Hohe Datenqualität
- Monitoring und SDV der eingeschlossenen Patienten

Zusammenarbeit in der Abd



IQWIG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
SAP: Statistischer Analyseplan
SDV: Source Data Verification
CRO: Clinical Research Organisation

Herausforderungen im laufenden Betrieb

- Anpassung der SMARtCARE Dokumente (Einwilligung/Protokoll/Datenschutzkonzept) bzgl. Monitoring – Einreichung federführende und lokale EK
- Einreichung der AbD als Registerstudie bei Freiburger Ethikkommission
- Meldung als Anwendungsbeobachtung (durch pharmazeutischen Unternehmen)
- Verträge / Data Transfer Agreement mit pharmazeutischen Unternehmen und unabhängigen dritten Parteien (Datenauswertung, Monitoring)
- Implementierung eines Monitoring-Tools im EDC-System
- Vertragsamendements bzgl. Monitoring und Vergütung mit den Zentren
- Datenlieferung 1x pro Jahr über 5 Jahre (+ monatliche Berichte bzgl. Rekrutierungsstand)

Herausforderungen im laufenden Betrieb

- Patientenanzahl steigern (insbesondere Zolgensma) → Ergänzung um Patienten aus RESTORE-Register → nicht auf demselben Stand wie SMARtCARE-Register
- Zentren:
 - Verpflichtung zur Dokumentation
 - Rückerstattung durch Krankenkassen
 - Befugnis zur Behandlung mit Zolgensma
 - Neuaufklärung der Patienten
 - Problem: Verstorbene Patienten, lost-to-follow-up Patienten
 - 100% Quelldatenabgleich an den Zentren durch CRO (ca. 4 Besuche pro Jahr)
 - Aufwandsentschädigung
 - Zentrumswechsler → Datentransfer nicht immer von neuem Zentrum beantragt → Duplikate!
 - „Behandlungstourismus“ → Patienten kommen aus Ausland nur für Zolgensma-Gabe nach Deutschland und werden nicht weiter beobachtet → keine Dokumentation

Chancen durch die AbD

- Mehr Interesse an Teilnahme durch neue Zentren
- Systematische und gründliche Überprüfung der Datenqualität und Korrektur
- Austausch mit Kooperationspartnern → andere Perspektiven, Erfahrungswerte
- Verbesserung der Versorgung für SMA-Patienten



Vielen Dank!

Steering committee

Janbernd Kirschner (Freiburg)
Astrid Pechmann (Freiburg)
Maggie C. Walter (München)
Günther Bernert (Wien)
Hanns Lochmüller (Ottawa/Freiburg)
Ulrike Schara (Essen)
Kristina Probst-Schendzielorz (Initiative SMA)
Susanne Goldbach (Initiative SMA)
Tim Hagenacker (Essen)
Wolfgang Müller-Felber (München)

Team Freiburg

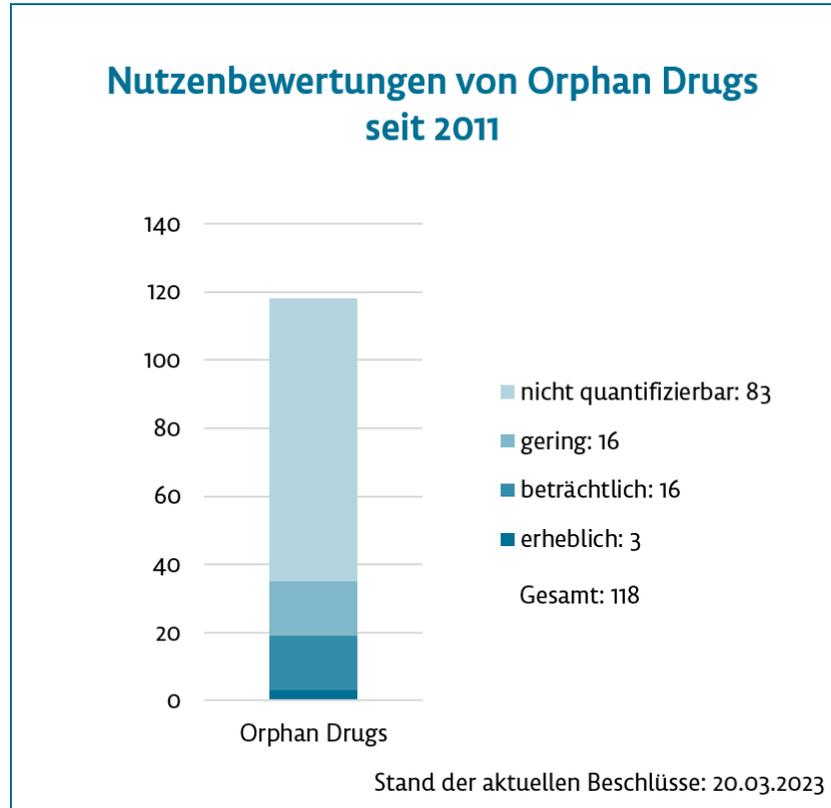
Katharina Dörnbrack
Christina Saier
Adrian Tassoni
Franziska Wenzel
Tim Kampowski
Sibylle Vogt
Sabine Stein

Allen Patienten und
Familien
und
allen SMARtCARE
Zentren

Bewertung des Zusatznutzens für Risdiplam

Kollektiv	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen
SMA Typ 1 (ab 2 Monate)	Spinraza	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
SMA Typ 2 (ab 2 Monate)	Spinraza	Zusatznutzen nicht belegt
SMA Typ 3, für die intrathekale Gabe von Nusinersen infrage kommt	Spinraza / BSC	Zusatznutzen nicht belegt
SMA Typ 3, für die i.t. Gabe von Nusinersen nicht infrage kommt	BSC	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Präsymptomatische SMA (ab 2 M)	Spinraza / BSC	Zusatznutzen nicht belegt

Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA



Quelle: G-BA