

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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B); Forderung einer
anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von
Auswertungen

Vom 12. Mai 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen	4
2.1.1	Fragestellung gemäß PICO-Schema.....	4
2.1.2	Art und Methodik der Datenerhebung	8
2.1.3	Dauer und Umfang der Datenerhebung.....	9
2.1.4	Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung	10
2.1.5	Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans.....	11
2.2	Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist	11
2.3	Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten.....	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

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

Der Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec hat am 20. Februar 2023 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004, zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 geändert) für die Behandlung der Hämophilie B von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Mai 2023. Der Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec wurde zudem als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Etranacogen Dezaparovec hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparovec für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

Derzeit liegen für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec nur Daten ohne einen direkten Vergleich gegenüber bestehender Therapiealternativen vor. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Etranacogen Dezaparvovec im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen und die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

Mit Beschluss vom 4. August 2022 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 und 3 der Verfo durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das IQWiG beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten interventionellen Studien zu Etranacogene Dezaparvovec, hat ergeben, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten erhoben werden, da sich die aufgeführten Forderungen ausschließlich auf den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec beziehen.

Aufgrund dessen stuft der G-BA die von der Zulassungsbehörde beauftragten Studien als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Hemmkörper in der Vorgeschichte erheben und auswerten.

Gemäß Fachinformation sollte vor der Verabreichung von Etranacogen Dezaparvovec eine Untersuchung auf Anti-AAV5-Antikörper durchgeführt werden. Es sind im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan Angaben zu Patientinnen und Patienten mit AAV5-Antikörpern und entsprechenden AAV5-Antikörpertitern darzulegen. Zudem soll anhand der Angaben geprüft werden, inwiefern eine Subgruppenanalyse für die Auswertung der Patientenpopulation mit bekanntem AAV5-Antikörperstatus umsetzbar ist. Für Subgruppenanalysen muss eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten bzw. Ereignissen vorliegen; es sind die Vorgaben im Abschnitt 4.3.1.3.2. des Modul 4 zu beachten.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix) sind zu berücksichtigen.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

zu 1. Derzeit sind für die Behandlung der Hämophilie B verschiedene plasmatische und rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zugelassen.

- Rekombinante Faktor IX Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor IX-Glykoprotein:
 - Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz
 - Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin
 - Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter humaner Faktor IX mit einem Polyethylenglycol (PEG)
 - Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1
- Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate¹ enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor IX-Glykoprotein. Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie B zugelassen.
- Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X² sind zur Behandlung von Blutungen und zur perioperativen Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zugelassen, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u. a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor IX zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

¹ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

- zu 3. Es liegen vier Beschlüsse des G-BA im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor, für Albutrepenonacog alfa vom 1. Dezember 2016 und 7. April 2022, für Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016, für Nonacog beta pegol vom 19. April 2018.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur Vergleichstherapie“).

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Prophylaxe von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als Komparator für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung in Frage.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Outcome

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere die Reduktion der Blutungsereignisse bzw. das Erreichen von Blutungsfreiheit von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die patientenberichtete Erhebung von Blutungen, insbesondere schwere und lebensbedrohliche Blutungen, Gelenkblutungen sowie behandelte Blutungen, in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Etranacogen Dezaparovec gegenüber rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten. Darüber hinaus sollen patientenberichtete Endpunkte zu Schmerzen, der Gelenkfunktion sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils validierten Instrumenten zu einheitlichen Erhebungszeitpunkten erhoben werden.

Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Symptomatik identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparovec sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls (SP) und statistischen Analyseplans (SAP) dargelegt werden.

Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität hat der pharmazeutische Unternehmer darzulegen, ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an diese Anforderung möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann. Der G-BA behält sich die Prüfung vor, ob nach Vorlage des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans im Rahmen einer Abwägungsentscheidung im konkret vorliegenden Fall von der Forderung der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Abstand genommen wird, sofern die Anpassung des identifizierten Indikationsregister an diese Anforderung unverhältnismäßig wäre.

Zusätzlich zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auch die Erhebung des Gesamtüberlebens als notwendig erachtet, da die individuelle Symptomatik der Personen einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben kann.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) über Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen, abgebildet werden.

Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse, sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads, erfasst werden. Relevante spezifische unerwünschte Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet können beispielsweise thromboembolische

Ereignisse sein. Die spezifischen UEs sollten sowohl Etranacogen Dezaparvovec als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-IX-Präparate adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

In seiner schriftlichen Beteiligung erläutert der Registerbetreiber, dass eine Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) im DHR zur bereits existierenden, gesetzlich verpflichtenden Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut redundant sei. Insgesamt wird seitens des G-BA die strukturierte und verpflichtende Erhebung von schwerwiegenden UEs für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie als erforderlich angesehen. Darüber hinaus wird die Erhebung von spezifischen unerwünschten Ereignissen im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als notwendig erachtet; diese sind nicht von der gesetzlich verpflichtenden Meldung von UEs an das Paul-Ehrlich-Institut umfasst.

Darüber hinaus sollen ergänzende Informationen über die Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung, sowie den Zeitpunkt der Wiederaufnahme der prophylaktischen Therapie erfasst werden. Diese Informationen sind relevant um den Krankheitsverlauf unter der Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec beurteilen zu können.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung der schweren und moderat-schweren Hämophilie B gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten

Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das Deutsche Hämophilie Register (DHR) ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes³ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Erhöhung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Einzelmeldung
- Einführung verpflichtend zu dokumentierender Datenfelder zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanten Endpunkten
- Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte
- Systematische Identifikation relevanter Confounder und Erweiterung des Datensatzes um bislang nicht erfasste, relevante Confounder
- Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze)

Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien und Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung im DHR umgesetzt werden können, ist das DHR als Primär-Register zu nutzen.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. Mit der Gentherapie Etranacogen Dezaparvovec wird eine funktionsfähige Kopie des Gens für den fehlenden Gerinnungsfaktor IX in die Leberzellen transfiziert, um damit den genetisch bedingten Mangel des Gerinnungsfaktor IX zu substituieren. Derzeit kann nicht abgeschätzt werden, wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität unter Gentherapie erhalten werden kann. Für die Gentherapie bei der Hämophilie A gibt es erste Hinweise, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie nach 1 bis 2 Jahren schwächer wird. Vorliegend

³ IQWiG Rapid Report A22-83 – Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Etranacogen Dezaparvovec

handelt es sich ebenfalls um eine Gentherapie zur Behandlung eines angeborenen Blutgerinnungsfaktor-Mangels. Daher sollte aufgrund der limitierten Datenlage ab Ende der Rekrutierung eine Beobachtungsdauer von mindestens drei Jahren umgesetzt werden.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes jährliche Blutungsrate (ABR)⁴ durchgeführt.

Für den Endpunkt ABR wurden zwei Szenarien berechnet unter der Annahme einer 1:5 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe. Hierbei ergibt sich bei der Annahme einer ABR von 0,8 unter der Intervention und einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie eine Fallzahl von 325 Patientinnen und Patienten.

Entsprechend der Ergebnisse der pivotalen Studie CT-AMT-061-02 im EPAR⁵ kann eine ABR von 1 unter der Intervention und eine ABR von 3,6 unter der Vergleichstherapie angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 349 Patientinnen und Patienten.

Die Berechnung der Szenarien erfolgte unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Modells und der Annahme einer Dispersion von 1,5.

Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec aufgrund der Neuartigkeit der Gentherapie sowie hoch wirksamer Therapiealternativen als gering eingeschätzt wird. Folglich wurde bei der orientierenden Fallzahlschätzung eine 1:5 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angenommen.

Die exemplarisch dargelegten Fallzahlen liegen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der Erstellung des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls durch den pharmazeutischen Unternehmer.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Die im Beschluss genannten Angaben sind bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.1.5).

Die Auswertung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern, sollte für jede Datenquelle separat erfolgen. Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich.

⁴ Modell, dass die Abhängigkeitsstruktur berücksichtigt

⁵ Hemgenix: EPAR – Public assessment report, EMA, Veröffentlichung: 28.02.2023,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf

Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im statistischen Analyseplan entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfo des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG⁶ durchgeführt werden.

2.1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

2.2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zur Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens soll der pharmazeutische Unternehmer die finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan zur Abstimmung bis spätestens zum 12. Oktober 2023 an den G-BA übermitteln.

⁶ IQWiG Rapid Report A22-83 – Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Etranacogen Dezaparvovec

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 9. Juni 2023 beim G-BA einzureichen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen.

Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl in Abständen von 18 Monaten vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann.

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 3 Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18, 36 und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen. Im Rahmen der ersten Zwischenanalyse ist auch eine Überprüfung der Fallzahlschätzung seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorzunehmen.

2.3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum **2. November 2029** vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO des G-BA zu erfolgen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 4. August 2022 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2023 übermittelt. Am 16. Januar 2023 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 13. Februar 2023.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 6. März 2023 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 3. Mai 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG EGL AG AbD	9. Juni 2022 18. Juli 2022	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2022	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	2. März 2023	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2023	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	20. März 2023 6. April 2023 17. April 2023	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	12. Mai 2023	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken