

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Januar 2025 (BAnz AT 03.02.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel wie folgt ergänzt:**

Exagamglogen Autotemcel

Beschluss vom: 21. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 15. Januar 2025
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel:

Anwendungsgebiet (gemäß laufendem Zulassungsverfahren):

Exagamglogen Autotemcel ist indiziert zur Behandlung der schweren Sichelzellerkrankung bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta 0$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.

Anwendungsgebiet für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen (Beschluss vom 21. Dezember 2023):

siehe Anwendungsgebiet gemäß laufendem Zulassungsverfahren

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 1. Juni 2023 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta 0$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.
Intervention	<ul style="list-style-type: none">▪ Exagamglogen Autotemcel^a Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Exagamglogen Autotemcel sind zu berücksichtigen.
Comparator	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von ^a : <ul style="list-style-type: none">▪ Hydroxycarbamid▪ Erythrozytentransfusionen▪ Voxelotor

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Art und Schwere der Symptome, ▪ des Alters, ▪ der Verfügbarkeit einer HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spende für eine allogene Stammzelltransplantation, ▪ des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.
<p>Outcome</p>	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Vasookklusive Krisen^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Priapismus ▪ Milzsequestration ▪ Akutes Thoraxsyndrom ▪ Schmerzkrisen ▪ Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen) <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), operationalisiert als unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen; Gesamtrate ▪ Spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrades)
<p>^a. Die Behandlung begleitender Symptome oder Komplikationen der Sichelzellerkrankung mit z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe sollte in beiden Studienarmen entsprechend dokumentiert werden.</p> <p>^b. Zur Erhebung der vasookklusiven Krisen (wie z. B. Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom, Priapismus, Milzsequestration) muss über die Operationalisierung sichergestellt werden, dass vasookklusive Krisen messsicher erfasst werden.</p>	

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht randomisierter, prospektiver Vergleich von Exagamglogen Autotemcel mit dem aufgeführten Komparator vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung).
- Gegebenenfalls endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten. Sofern zeitlich nicht parallel erhobene Daten innerhalb einer Datenquelle genutzt werden, muss geprüft werden, ob diese den genannten Anforderungen an die Datenqualität in Abschnitt 1.2.2 entsprechen.
- Für den Studieneinschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten soll der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips gewählt werden.

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen¹:
 - Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Ehebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
 - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
 - Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
 - Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung

¹ IQWiG: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung A23-49– Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit).

- Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz
- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform in dem eine Behandlung der Sichelzellerkrankung gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

- GPOH-Register Sichelzellerkrankung, sofern die in Abschnitt 1.2.2. genannten Qualitätskriterien erfüllt sind
- Eine Einbindung weiterer Register ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich.

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung, dass derzeit nicht abgeschätzt werden kann, wie lange der Therapieeffekt hinsichtlich der Vermeidung vasookklusiver Krisen nach der Anwendung von Exagamglogen Autotemcel anhält, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- Mindestens 3 Jahre Nachbeobachtungszeit

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung mögliche Szenarien² auf Basis des Endpunktes Vermeidung von vasookklusiven Krisen angenommen:

- Annahme einer Verteilung von 1:1 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, Responderate = 93 % unter der Intervention und Responderate = 25 % unter der Vergleichstherapie:
 - 86 Patientinnen und Patienten
- Annahme einer Verteilung von 1:2 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, Responderate = 93 % unter der Intervention und Responderate = 25 % unter der Vergleichstherapie:
 - 75 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 25; Vergleichsgruppe n = 50)

Ungeachtet des Ergebnisses der orientierenden Fallzahlschätzung ist eine Stichprobengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten für die Ermöglichung einer adäquaten Kontrolle von Confoundern für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlich.

Anhand dieser orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen ergeben sich exemplarische Fallzahlen 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 zu erstellenden Studienunterlagen (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll; siehe Abschnitt 1.5) und kann ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte (z.B. Reduktion von vasookklusiven

² IQWiG: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung A23-49– Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankung). Abschnitt 5.5.2, Abbildung 1 und Anhang D

Krisen) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- **Zwischenanalysen**

Es sollen Auswertungen zu 2 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur 1. Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. 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 IQWiG¹ durchgeführt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- **Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung**

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

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.

Bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans hat sich der pharmazeutische Unternehmer mit den erforderlichen Anpassungen zur Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PROs) auseinanderzusetzen. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung von PROs ist für die Abstimmung der Studienunterlagen darzulegen:

- ob eine Implementierung der Erhebung von PROs möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums diese realisiert werden kann (z.B. Anpassung des Registers, erforderlicher Aufwand für eine methodisch sachgerechte Erhebung der PROs), sowie etwaige Auswirkungen des notwendigen Zeitraums für die Implementierung auf die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Datenerhebung

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 und der patientenberichteten Erhebung von Schmerzen Abstand genommen wird, sofern der Aufwand für die Implementierung der Erhebung unverhältnismäßig wäre.

Bezüglich der Auswertung der Daten sind im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zum Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten
- Angaben zur Identifizierung sowie zur adäquaten, präspezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Abschnitt 1.4 und den Vorgaben in Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit
- Angaben zu geplanten Maßnahmen zur Erhöhung des Anteils der Erwachsenen in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens 5 Monate nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses zu übermitteln.

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.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. 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 4 Wochen nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

Der G-BA kann zu dem Ergebnis kommen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Versionen des statistischen Analyseplan und des Studienprotokolls in der Regel 4 Wochen nach Beschlussfassung zur finalen Überprüfung vorzulegen.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere 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

vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 36 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

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

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens 6 Jahre nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses 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.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag des erstmaligen Inverkehrbringens von Exagamglogen Autotemcel in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden mit Inkrafttreten des Beschlusses auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken