

# 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)  
Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit);  
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  
und von Auswertungen

Vom 21. Dezember 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen ....</b>	<b>5</b>
2.1.1	Fragestellung gemäß PICO-Schema.....	5
2.1.2	Art und Methodik der Datenerhebung .....	12
2.1.3	Dauer und Umfang der Datenerhebung.....	15
2.1.4	Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung .....	16
2.1.5	Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans.....	17
<b>2.2</b>	<b>Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3</b>	<b>Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten.....</b>	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>19</b>

## **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**

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel ist im Januar 2023 gestartet. Für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel liegt eine Orphan Designation der EMA vom 9. Januar 2020 (EU/3/19/2242) vor.

Die Zulassung sowie die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V stand zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch aus.

Auf Basis der dem Zulassungsantrag zugrundeliegenden sowie weiteren laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Exagamglogen Autotemcel 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 Exagamglogen Autotemcel begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel für die vom Zulassungsantrag umfasste Patientenpopulation;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom Zulassungsantrag umfasste Patientenpopulation

Im Rahmen der Studienrecherche wurden ausschließlich einarmige Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zur Zulassung beantragte Patientenpopulation

vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann.

Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofils von Exagamglogen Autotemcel im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen sowie die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp  $\beta\text{S}/\beta\text{S}$ ,  $\beta\text{S}/\beta\text{0}$  oder  $\beta\text{S}/\beta+$  aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und kein Humanes Leukozytenantigen-(HLA)kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.

Mit Beschluss vom 1. Juni 2023 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel 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 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, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Der pharmazeutische Unternehmer äußerte in der schriftlichen Beteiligung und im Fachaustausch, dass eine prospektive Post Authorisation Safety Study (PASS) im Dialog mit der EMA und der FDA geplant wird und u.a. im transplantationsspezifischen Prozedurenregister der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt werden soll. In dieser

sollen unter Nutzung von Registerdaten mit Exagamglogen Autotemcel behandelte Personen bis zu 15 Jahre lang nachbeobachtet werden. Den Vergleichsarm bilden Personen, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, welche u.a. sowohl von HLA-kompatiblen als auch von haploidenten Spendern in Betracht kommt. Das Konzept der PASS war zum Zeitpunkt des Fachaustausches noch nicht final.

Bei der Sichelzellerkrankung stellt bezogen auf die Stammzelltransplantation ausschließlich die Transplantation von HLA-kompatiblen Stammzellen einen Therapiestandard dar. Diese sind vornehmlich verwandte Spender, in seltenen Fällen können auch HLA-kompatible, nicht-verwandte Spender in Betracht kommen. Die Transplantation einer haploidenten Stammzellspende ist unterdessen gemäß den Ausführungen der klinischen Sachverständigen und den vorliegenden Leitlinien ein experimentelles Verfahren, welches derzeit in klinischen Studien untersucht wird.

Patientinnen und Patienten, für die ein HLA-kompatibler, verwandter Spender verfügbar ist, sind vom Anwendungsgebiet des laufenden Zulassungsverfahrens von Exagamglogen Autotemcel ausgeschlossen. Entsprechend kommt für einen Großteil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Patientenpopulation eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation nicht als Vergleichstherapie in Betracht, sondern weitere nicht-kurativ intendierte Therapieoptionen (z.B. Hydroxycarbamid).

Die patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Erythrozytentransfusionen, Voxelotor und der Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Verfügbarkeit einer HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spende, wie sie der G-BA als Komparator für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung definiert hat, findet sich im Vergleichsarm der PASS nicht wieder. Außerdem ist unklar, inwieweit aus der PASS Informationen zu allen relevanten Confoundern für einen nicht-randomisierten Vergleich vorliegen und ob die für die Nutzenbewertung erforderlichen patientenrelevanten Endpunkte in der PASS erhoben werden.

Aufgrund dessen stuft der G-BA die in Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden geplante PASS als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage für die von der beantragten Zulassung umfassten Patientenpopulation 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 Exagamglogen Autotemcel umfasst gemäß dem laufenden Zulassungsverfahren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp  $\beta S/\beta S$ ,  $\beta S/\beta O$  oder  $\beta S/\beta +$  aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und kein Humanes Leukozytenantigen-(HLA)kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. 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 gemäß Zulassung definierte Patientenpopulation erheben und auswerten.

Gemäß den Aussagen der klinischen Sachverständigen im Beteiligungsverfahren werden haploidente Stammzellspenden nicht als HLA-kompatibel definiert. Die für die Zulassung beantragte Patientenpopulation schließt Patientinnen und Patienten aus, für die ein HLA-kompatibler, verwandter Spender verfügbar ist. Die Patientenpopulation umfasst somit Patientinnen und Patienten, für die eine geeignete HLA-kompatible, nicht-verwandte sowie eine geeignete haploidente Stammzellspende verfügbar ist. Bezüglich der haploidenten Stammzellspende wird auf die untenstehenden Ausführungen zum Komparator/zur Vergleichstherapie der anwendungsbegleitenden Datenerhebung verwiesen.

Bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Aufgrund der spezifischen Voraussetzungen der Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel gegeben sein müssen, sollen die Kriterien für die Eignung für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen angewendet werden.

#### Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Exagamglogen Autotemcel (Casgevy) 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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Hydroxycarbamid und Voxelotor sowie Erythrozytenkonzentrate zugelassen.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation kommt grundsätzlich als nicht-medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht. Bezüglich einer Anwendung der Behandlungsmethode allogene Stammzelltransplantation gelten die Anforderungen nach § 137c SGB V. Zu dieser Behandlungsmethode wurde in der vorliegenden Indikation bisher keine Methodenbewertung durchgeführt.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Voxelotor: Beschluss vom 3. November 2022
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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 liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bzw. der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) vor.

Steht ein verwandter HLA-kompatibler Stammzellspender nicht zur Verfügung, werden gemäß der vorliegenden Evidenz Therapieoptionen in Abhängigkeit patientenindividueller Faktoren insbesondere zur Linderung oder Vermeidung von Symptomen bzw. Komplikationen diskutiert. So empfiehlt die Leitlinie der American Society of Hematology (ASH)<sup>1</sup> eine akute bzw. chronische Behandlung mit Erythrozytentransfusionen insbesondere in Abhängigkeit des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse. Dies steht im Einklang mit den schriftlichen Äußerungen der DGHO/GPOH zur Frage der Vergleichstherapie, die zudem Hydroxycarbamid zur Prävention der mit der Sichelzellerkrankung häufig einhergehenden (vasookklusiven)

---

<sup>1</sup> DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv* 2020;4(8):1554-1588.

Schmerzkrisen empfehlen. Aus der vorliegenden Evidenz geht aus der Cochrane Review von Rankine-Mullings et al. (2022), aus systematischen Reviews und der Leitlinie der ASH ein entsprechender Stellenwert von Hydroxycarbamid zur Vermeidung von Schlaganfällen sowie Reduktion von Schmerzepisoden hervor.

Als weiteres Arzneimittel zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wird laut schriftlicher Äußerung der DGHO/GPOH Voxelotor zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellerkrankung empfohlen. Mit G-BA Beschluss vom 3. November 2022 wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Voxelotor ggf. in Kombination mit Hydroxycarbamid zeigte gegenüber Placebo ggf. in Kombination mit Hydroxycarbamid keine bewertungsrelevanten Unterschiede in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Seitens der klinischen Sachverständigen wurde im Rahmen des Fachaustausches auf den Stellenwert von Voxelotor in der klinischen Versorgungspraxis hingewiesen. Trotz fehlenden messbaren Einflusses auf die vasookklusiven Krisen habe Voxelotor Einfluss auf das Niveau der Anämie und auf die Transfusionshäufigkeit, sodass ein Teil der Patientinnen und Patienten diesen Wirkstoff in der Versorgung erhalte.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wird Voxelotor als zusätzlicher Bestandteil der patientenindividuellen Therapie für den Komparator der anwendungsbegleitenden Studie definiert.

Die Festlegung von Voxelotor als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie des Komparators für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

In Abwägung zu den Risiken einer Fortführung der symptomatischen Therapie kann auch die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, für die aber kein verwandter, HLA-kompatibler Stammzellspender zur Verfügung steht, in Betracht kommen. In dieser Konstellation wäre die Transplantation einer haploidenten Stammzellspende oder einer HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Stammzellspende denkbar. Die haploidente Stammzellspende wird derzeit als experimentelles Verfahren angesehen und in einer laufenden klinischen Studie im Vergleich zur HLA-kompatiblen Stammzellspende untersucht (NCT04201210). Die

Ergebnisse dieser Studie sind noch nicht publiziert. Die Transplantation der haploidenten Stammzellspende wird daher nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm benannt.

Die allogene Stammzelltransplantation mit einer HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Stammzellspende stellt in Einzelfällen eine mögliche, relevante Therapieoption dar und wird daher als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm bestimmt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für 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 kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse keine Therapieoption allen anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist. Vielmehr erfolgt die Therapieentscheidung anhand patientenindividueller Kriterien. Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Erythrozytentransfusionen, Voxelotor und der Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Art und Schwere der Symptome, des Alters, der Verfügbarkeit einer HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spende für eine allogene Stammzelltransplantation und des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse als Vergleichstherapie. Einzelnen der genannten Behandlungsoptionen kommen dabei geringere Versorgungsanteile zu.

Weiterhin wird davon ausgegangen, dass begleitende Symptome oder Komplikationen der Sichelzellerkrankung adäquat behandelt werden, wie z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe. Im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten diese begleitenden Therapien in beiden Behandlungsarmen dokumentiert werden.

### 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 Vermeidung / Freiheit von vasookklusiven Krisen (VOCs) von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die Erhebung von VOCs insbesondere das akute Thoraxsyndrom, Schmerzkrisen, Priapismus und Milzsequestration, in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Exagamglogen Autotemcel gegenüber der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm. Die konkrete Operationalisierung des Endpunktes „VOC“ ist vom

pharmazeutischen Unternehmer im Studienprotokoll (SP) und im statistischen Analyseplan (SAP) zu definieren und hat so zu erfolgen, dass diese messsicher erfasst werden können. Hierfür kommt aus Sicht des G-BA beispielsweise eine Operationalisierung als kombinierter Endpunkt unter Einbezug der genannten Einzelkomponenten in Betracht. Bezogen auf die Schmerzkrisen kann hierbei eine Definition gewählt werden, bei der Schmerzereignisse, die zu einer Hospitalisierung oder Behandlung in der Notfallambulanz führen, erfasst werden. Die Endpunkte Priapismus und Milzsequestration sollen unabhängig von einer Hospitalisierung / Behandlung in der Notfallambulanz in den kombinierten Endpunkt eingehen. Bezüglich der Einzelkomponente akutes Thoraxsyndrom wird davon ausgegangen, dass dieses Ereignis grundsätzlich mit einer Hospitalisierung bzw. Behandlung in der Notfallambulanz verbunden ist. Für den Endpunkt Vermeidung von VOCs ist eine Beobachtungszeit von mindestens 3 Jahren pro Patientin bzw. Patient erforderlich. Hinsichtlich des in der Auswertung zu berücksichtigenden Beobachtungszeitraums für den Endpunkt Vermeidung von VOCs hat der pharmazeutische Unternehmer in den Studienunterlagen zu begründen, ab welchem Zeitpunkt nach der Infusion mit Exagamglogen Autotemcel von einer Vermeidung von VOCs ausgegangen werden kann.

Seitens der klinischen Sachverständigen wurde im schriftlichen Beteiligungsverfahren ausgeführt, dass nicht nur die vollständige Vermeidung von VOCs sondern auch die Reduktion von VOCs klinisch relevant sei. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers kann daher zu dem oben beschriebenen Endpunkt auch ein zusätzlicher Endpunkt geprüft werden, welcher anstelle einer vollständigen Vermeidung von VOCs eine Reduktion der Häufigkeit dieser Ereignisse valide erfasst. Für die Reduktion der Häufigkeit von VOCs kann auch eine mediane Beobachtungszeit von 3 Jahren gewählt werden, wobei die Beobachtung ab dem Zeitpunkt der Therapieentscheidung beginnen und mindestens 1 Jahr betragen sollte. Zudem muss bei der Beobachtungsdauer der erforderliche Zeitraum bis zur Verabreichung der Gentherapie und dem Einsetzen des Therapieeffektes berücksichtigt werden.

Die Beobachtungsdauern sind zwischen den Studienarmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung einheitlich zu definieren.

Mit zunehmendem Alter der Patientinnen und Patienten stellen zudem chronische Organschäden ein wesentliches Merkmal der Erkrankung Sichelzellerkrankung dar. Daher wird die Erfassung chronischer Organschäden (z.B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen) im Rahmen der anwendungsbegleitenden Studie vom G-BA als relevant erachtet.

Vor dem Hintergrund der belastenden Symptomatik der vorliegenden Erkrankung, welche wesentliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben kann, wird der Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen und die Erhebung patientenberichteter Endpunkte grundsätzlich als relevant erachtet.

Bezüglich der Symptomatik wird diesbezüglich die patientenberichtete Erfassung chronischer und akuter Schmerzen als sachgerecht angesehen. Dies sollte mit einem Instrument erfolgen, welches für die patientenberichtete Erfassung von Schmerzen validiert ist.

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte mit einem validierten Instrument erfasst werden.

Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. von Schmerzen 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 Exagamglogen Autotemcel sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls (SP) und statistischen Analyseplans (SAP) dargelegt werden.

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde seitens der Sachverständigen ausgeführt, dass einheitliche Erhebungszeitpunkte für die Erhebung patientenberichteter Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit, insbesondere im Vergleichsarm, nicht umsetzbar seien. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und des Registerbetreibers erfolgen die Visiten der Patientinnen und Patienten derzeit unregelmäßig, da diese vom individuellen Krankheitsverlauf abhängig seien. Zudem würde sich durch die Erhebung patientenberichteter Endpunkte der Rechtscharakter der Datenerhebung hin zu einer interventionellen Studie verändern. Weiterhin wurde ausgeführt, dass die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten aufgrund des sprachlich heterogenen Patientenkollektivs erschwert sei, da eine validierte Übersetzung der Fragebögen in zahlreiche Sprachen erforderlich wäre.

Aus Sicht des G-BA existiert derzeit keine standardisierte Sichtweise dazu, inwieweit die Erhebung patientenberichteter Endpunkte einen interventionellen Charakter einer Studie begründet. So bestehen bereits laufende anwendungsbegleitende Datenerhebungen, in denen die Erfassung patientenberichteter Endpunkte nicht zu einem interventionellen Charakter der Datenerhebung geführt hat. Unabhängig davon schließen die Vorgaben zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Abs. 3b SGB V die Durchführung einer interventionellen Studie nicht grundsätzlich aus.

Derzeit kann nicht abgeschätzt werden, in welchem Ausmaß sich die Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte zwischen den beiden Studienarmen unterscheiden werden und ob hierdurch eine relevante Verzerrung der Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte zu erwarten ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat Maßnahmen zu ergreifen, um möglichst einheitliche Erhebungszeitpunkte sicherzustellen. Sofern möglichst einheitliche Erhebungszeitpunkte basierend auf den Visiten der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nicht umsetzbar sind, sollte seitens des pharmazeutischen Unternehmers in Betracht gezogen werden, für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte ein Vorgehen unabhängig von den Visitezeitpunkten in der Routineversorgung zu wählen

(beispielsweise durch direkte Zustellung der Fragebögen an die Patientinnen und Patienten zu einheitlichen Zeitpunkten).

Die sprachliche Heterogenität des vorliegenden Patientenkollektivs steht aus Sicht des G-BA einer Erhebung von patientenberichteten Endpunkten nicht grundsätzlich entgegen, sollte bei der Auswahl eines geeigneten Messinstrumentes jedoch berücksichtigt werden.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall jedoch seitens des G-BA berücksichtigt, dass bislang keines der identifizierten Register ohne umfängliche Anpassungen als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet ist. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist unklar, in welchem Zeitraum die Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PROs) zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität umgesetzt werden kann. Da aus Sicht des G-BA eine möglichst zeitnahe Anpassung des Registers zur Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, können sich aufgrund des erforderlichen Zeitraums zur Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte Limitationen im Rahmen der Umsetzbarkeit ergeben.

Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität und der patientenberichteten Erhebung von Schmerzen hat der pharmazeutische Unternehmer 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),
- inwiefern sich der notwendige Zeitraum für die Implementierung auf die Rekrutierungsmöglichkeiten der prospektiven Datenerhebung auswirkt

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.

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

Unter Berücksichtigung der im Beteiligungsverfahren hervorgebrachten Anmerkungen zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse definiert der G-BA folgende Endpunkte zu den Nebenwirkungen für die anwendungsbegleitende Studie:

Es sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abgebildet werden. SUE sollten dabei operationalisiert werden als UE, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen. Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse mit Angabe des jeweiligen Schweregrades erfasst werden. Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen

Unternehmens sind für Exagamglogen Autotemcel bisher keine spezifischen UEs definiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans zu prüfen, welche konkreten spezifischen UE für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung sinnvoll sind. Die Auswahl der spezifischen UEs ist zu begründen. Darüber hinaus können auch spezifische Aspekte, die bei der Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, die aufgrund eines unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils der Intervention und des Komparators möglicherweise zu berücksichtigen sind, vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans adressiert werden.

Die spezifischen UEs sollten sowohl Exagamglogen Autotemcel als auch die Vergleichstherapie adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden. Bezogen auf den Vergleichsarm kann ein relevantes spezifisches UE im vorliegenden Anwendungsgebiet beispielsweise die Graft-Versus-Host-Erkrankung bei der allogenen Stammzelltransplantation einer HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Stammzellspende sein.

### **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 Sichelzellerkrankung 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 Register Sichelzellerkrankung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 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-Konzeptes<sup>2</sup> hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Erhöhung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, insbesondere die Anzahl Erwachsener
- Einführung verpflichtend zu dokumentierender Datenfelder zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanten Endpunkten und begleitender Medikation inklusive exakter Datumsangaben
- Messsichere Operationalisierung von vasookklusiven Krisen
- Implementierung der Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- In regelmäßigen Zeitabständen erfolgende Erhebungs- und Meldezeitpunkte (mehrfach im Jahr), welche möglichst einheitlich zu gestalten sind
- 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. 10 % der Datensätze)

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

Im Beteiligungsverfahren führte der Registerbetreiber aus, dass der Einschluss von mehr Erwachsenen in das GPOH-Register Sichelzellkrankheit bisher nicht realisierbar war. Es wurde jedoch auch klargestellt, dass ein zukünftiger Einschluss von mehr Erwachsenen in das Register nicht grundsätzlich ausgeschlossen sei. Als eine mögliche Strategie wurde diesbezüglich die Bereitstellung personeller Unterstützung an die entsprechenden Ärztinnen und Ärzte für die Datendokumentation aufgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer hat in den Studienunterlagen darzulegen, welche Maßnahmen geplant sind, um den Einschluss von Erwachsenen in die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu gewährleisten.

Bezüglich der Anforderung möglichst einheitlicher Erhebungszeitpunkte, des Rechtscharakters der Datenerhebung und der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte wird auf die Ausführungen zu Abschnitt 2.1.1 verwiesen. Insbesondere sind im Register auch regelmäßige Erhebungs- und Meldezeitpunkte (mehrfach im Jahr) erforderlich, welche zum einen eine sachgerechte Erhebung der für die anwendungsbegleitende Studie definierten Endpunkte gewährleisten und zum anderen

---

<sup>2</sup> IQWiG: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung A23-49– Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit).

sicherstellen, dass eine Auswertung der Daten jeweils für die festgelegten Zwischenanalysen und die erneute Nutzenbewertung zur Verfügung steht.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte geprüft werden, inwieweit die Daten aus anderen Registern zu Exagamglogen Autotemcel geeignet sind und als Ergänzung zum GPOH-Register Sichelzellerkrankheit dienen können (z.B. RADeep). Am European Haemoglobinopathy Registry (EHR) sind keine deutschen Zentren beteiligt. Bei hinreichender Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext sowie der Erfüllung der Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann eine Erweiterung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit Daten des EHR geprüft werden.

Ein Vergleich von zwei Therapien ohne Randomisierung ist grundsätzlich potentiell hochverzerrt. Daher sollten zusätzlich potentiell verzerrende Faktoren wie die Verwendung von unterschiedlichen Datenquellen für die Vergleichsgruppe oder von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle vermieden werden.

Für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel werden den Patientinnen und Patienten mittels Apherese Stammzellen entnommen und patientenindividuell aufbereitet. Die Herstellung des Arzneimittels kann daher mehrere Wochen in Anspruch nehmen und die Behandlung steht den Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar nach der Indikationsstellung zur Verfügung. Diese zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns besteht für die Behandlungsoptionen des bestimmten Komparators nur in Einzelfällen. Daher ist als Zeitpunkt des Studieneinschlusses der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-treat-Prinzips zu wählen. Diesbezüglich wird auf die obigen Ausführungen zu den Endpunkten in Abschnitt 2.1.1. verwiesen. In der Literatur sind Verfahren wie das Prevalent New User Design beschrieben, die in der Fallkonstellation angewendet werden können, wenn nicht in beiden Behandlungsgruppen zum Beobachtungsstart mit einer neuen Therapie begonnen wird. Ziel dieser Verfahren ist es, mögliche Verzerrungen durch eine falsche Wahl des Beobachtungsstarts zu reduzieren. Statistische Methoden zur Auswertung von Daten aus diesem Studiendesign berücksichtigen Daten, die vor dem Index-Datum liegen. Methoden für die statistische Auswertung sind in der Literatur beschrieben und sollten vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung der Studienunterlagen in Betracht gezogen werden.

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde die Relevanz der Einbeziehung historischer Daten hervorgebracht. Unter Berücksichtigung des bisherigen Aufbaus des GPOH-Registers Sichelzellerkrankheit ist davon auszugehen, dass die retrospektiven Daten Mängel unter anderem hinsichtlich der Erfassung von Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen, der Erfassung klinisch relevanter Confounder und der Möglichkeit der Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips aufweisen. Weiterhin sind bislang wenig Erwachsene im Register erfasst, welche aber einen relevanten Bestandteil des im Zulassungsverfahren befindlichen Anwendungsgebietes von Exagamglogen Autotemcel darstellen und für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einer repräsentativen Anzahl rekrutiert werden sollten. Aus Sicht des G-BA kann jedoch eine endpunktspezifische

Einbindung retrospektiver Daten gegebenenfalls möglich sein. Hierfür hat der pharmazeutische Unternehmer vorab zu prüfen, ob die endpunktspezifischen, retrospektiven Daten den genannten Anforderungen an die Datenqualität entsprechen. Entsprechend kommt für Exagamglogen Autotemcel primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung, ggf. mit einer endpunktspezifischen Ergänzung durch retrospektive Daten, infrage.

Zusammenfassend wird für Exagamglogen Autotemcel als Studiendesign ein nicht randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber dem als geeignet bestimmten Komparator gefordert, der ggf. endpunktspezifisch durch retrospektive Daten ergänzt werden kann, sofern diese den Anforderungen entsprechen. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit durchgeführt werden.

Sofern aufgrund der umfangreichen erforderlichen Anpassungen des GPOH-Registers Sichelzellerkrankheit eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

### **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 Exagamglogen Autotemcel gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. In der vorliegenden Fragestellung handelt es sich um eine Erkrankung, bei der das Hämoglobin durch eine Genmutation in seiner Funktion verändert ist. Durch Exagamglogen Autotemcel können körpereigene hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen durch die CRISPR-Cas9 Geneditierung so verändert werden, dass diese mehr HbF produzieren, welches von der Genmutation nicht betroffen ist. Ein wesentliches Therapieziel bei der Sichelzellerkrankheit ist die Vermeidung bzw. die Reduktion der Häufigkeit von VOCs. Wie lange der Therapieeffekt von Exagamglogen Autotemcel anhält, kann auf Basis der bisher vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden. Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Exagamglogen Autotemcel sollten die Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Vermeidung von VOCs daher mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Vermeidung von VOCs

durchgeführt. Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes von Exagamglogen Autotemcel wird als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts der Anteil an Patientinnen und Patienten angesehen, bei denen im Beobachtungszeitraum keine VOC beobachtet wird (im Folgenden als Responder bezeichnet).

Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel, aufgrund des kurativen Ansatzes sowie der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten im Vergleichsarm als auch dem ggf. unzureichenden Therapieerfolg unter der Vergleichstherapie, als hoch eingeschätzt wird. Gleichzeitig kann gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund des administrativen Aufwandes für die Bereitstellung von Exagamglogen Autotemcel gerade in der Anfangszeit nach Inverkehrbringen des Arzneimittels die Zahl der behandelten Patientinnen und Patienten limitiert sein wird. Insofern wurde bei der orientierenden Fallzahlschätzung eine 1:1 und 1:2 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angenommen.

Unter Berücksichtigung der limitierten Datenlage zur Anzahl der Responder unter Exagamglogen Autotemcel und der Vergleichstherapie wurde für Exagamglogen Autotemcel von einer Responderate von 93 % und für den Vergleichsarm von einer Responderate von 25 % ausgegangen.

Hierbei ergibt sich bei der Annahme einer Responderate von 93 % unter der Intervention und 25 % unter der Vergleichstherapie eine Fallzahl von 75 Patientinnen und Patienten bei einer 1:2 Verteilung, bzw. von 86 Patientinnen und Patienten bei einer 1:1 Verteilung. Es ist jedoch zu beachten, dass eine adäquate Confounder-Kontrolle für Fallzahlen < 100 Personen nicht möglich ist, sodass für die anwendungsbegleitende Datenerhebung mindestens 100 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden müssen. Die Berechnung der Szenarien erfolgte unter der Annahme eines Signifikanzniveaus  $\alpha = 5\%$ , 2-seitigem Test, Power mindestens 80 % und verschobene Nullhypothese  $RR = 2,0$ .

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 und kann ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte (z.B. Reduktion von VOCs) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

#### **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. 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 (z.B. Reduktion von VOCs) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG<sup>2</sup> 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 5 Monate nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses an den G-BA 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.

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 4 Wochen nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses 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 2 Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18 Monate und 36 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. Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

### **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 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.

### **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 23. Mai 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 1. Juni 2023 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 30. August 2023 übermittelt. Am 6. September 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 4. Oktober 2023.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 23. Oktober 2023 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausches wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	6. April 2023 4. Mai 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juni 2023	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	16. Oktober 2023	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2023	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	2. November 2023 20. November 2023 7. Dezember 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	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken