

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz
3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 20. März 2025

Inhalt

| | | |
|----|----------------------------------|---|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 5 |
| 4. | Verfahrensablauf | 5 |

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 Iptacopan wurde am 17. Mai 2024 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 für die Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen.

Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Juli 2024.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Iptacopan 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 SGB V für den Wirkstoff Iptacopan begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Iptacopan für die zugelassene Teilpopulation der therapienaiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Teilpopulation der therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Die Zulassung von Iptacopan basiert auf Daten der pivotalen Phase III-Studien CLNP023C12302 (APPLY-PNH) und CLNP023C12301 (APPOINT-PNH).

Bei der Studie APPLY-PNH wurden mit C5-Antikörper vorbehandelte Patientinnen und Patienten untersucht, daher gehen daraus keine Daten für die gegenständliche Teilpopulation von therapienaiven Erwachsenen hervor.

Die Studie APPOINT-PNH sowie die unterstützend für die Zulassung herangezogenen Phase II-Studien schlossen auch therapienaive Patientinnen und Patienten ein, jedoch handelt es sich um einarmige bzw. nicht vergleichende Studien.

Im Rahmen der Studienrecherche wurden für therapienaive Erwachsene mit PNH ausschließlich nicht-vergleichende Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon

auszugehen, dass keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für therapienaive Erwachsene mit PNH vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hielt es der G-BA für erforderlich, durch Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Mit Beschluss vom 1. August 2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Iptacopan 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das 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.

Die von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) beauftragte Post-Authorisation Safety Study (PASS) CLNP023C12003 dient der Untersuchung des Sicherheitsrisikos von Iptacopan in der klinischen Routine auf Basis des International PNH Interest Group (IPIG)-Registers. Diese Studie ist nicht-vergleichend angelegt. Auch bei der von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) beauftragten Registerstudie PMR 4553-1 zur Untersuchung der Langzeitsicherheit ist davon auszugehen, dass diese Studie nicht-vergleichend angelegt ist. Darüber hinaus wurde die laufende Studie CLNP023C1US01 identifiziert, welche mittels Gesundheits-App Daten aus klinischem Versorgungsalltag in den USA sammelt. Auch diese Studie ist nicht geeignet, um die bestehenden Evidenzlücken zu schließen, da kein Vergleich gegenüber den Komparatoren konzipiert wurde sowie wichtige patientenrelevante Endpunkte (z.B. Nebenwirkungen) nicht erhoben werden.

Somit sind die im Rahmen der Konzepterstellung identifizierten weiteren Studien zu Iptacopan für therapienaive Erwachsene nicht geeignet, um die Evidenzlücken der für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte zu schließen.

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

über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beraten.

Mit dem IPIG-Register liegt grundsätzlich eine geeignete Datenquelle für die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vor. In dieses Register werden Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie eingeschlossen, es werden u.a. patientenberichtete Endpunkte dokumentiert und durch die globale Ausrichtung ist von einer ausreichenden Rekrutierung auszugehen. Auch im Fachaustausch wurde deutlich, dass das IPIG-Register die im IQWiG-Konzept aufgeführten Daten, welche in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden sollten, bereits erfasst.

Das IPIG-Register unterliegt jedoch mehreren Limitationen in Bezug auf seine Governance-Strukturen.

Das IPIG-Register ist nicht dazu konzipiert, die aufwendig erhobenen Daten für vergleichende Analysen verfügbar zu machen. Dies ist durch die festgelegten Vertraulichkeitsvereinbarungen und die Struktur des Registers (bestehend aus Kerndatensatz und substanzspezifischen Datensilos) begründet. Verschiedene pharmazeutische Unternehmen sind Teil der aufsichtshabenden Gremien des Registers, wodurch die wissenschaftliche Unabhängigkeit zum Teil eingeschränkt ist. Jedes pharmazeutische Unternehmen hat ein 18-monatiges Exklusivitätsrecht an den Daten, die in seinem substanzspezifischen Datensilo erhoben werden. Iptacopan und die Komparatoren Eculizumab und Ravulizumab werden von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen vertrieben, sodass der pharmazeutische Unternehmer von Iptacopan keinen Zugriff auf die Datensilos der Komparatoren hat. Die Datensilos unterscheiden sich auch u.a. in den erhobenen Endpunkten, welche zusätzlich zum Kerndatensatz spezifisch für jeden Wirkstoff definiert und erfasst werden. Nach Ablauf der 18 Monate gehen die gesammelten Daten aus den Datensilos teilweise in den Kerndatensatz über. Vergleichende Analysen wären entsprechend der Ausführungen im Fachaustausch ausschließlich basierend auf den bereitgestellten, aggregierten Berichten der einzelnen Datensilos möglich, da auch aus dem Kerndatensatz keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden können. Für die sachgerechte Durchführung und Auswertung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung durch den pharmazeutischen Unternehmer ist die Bereitstellung ausschließlich aggregierter Daten nicht ausreichend, sondern es sind Daten auf patientenindividueller Ebene erforderlich. Dies ist aufgrund der aktuellen Registerstruktur nicht möglich.

Aufgrund dieser Registerstruktur und den strikten Vertraulichkeitsvereinbarungen wäre eine spezifisch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit, die anwendungsbegleitende Datenerhebung (inklusive komparativer Analysen für die Nutzenbewertung) zu realisieren. Der Aufbau einer Parallelstruktur zu einem grundsätzlich gut geeigneten Register mit einer umfassenden Endpunkterhebung wird aufgrund der Umstände des Einzelfalles vom G-BA nicht als verhältnismäßig erachtet.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen, ein.

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. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 1. August 2024 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 4. November 2024 übermittelt. Am 5. November 2024 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 3. Dezember 2024.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 27. Januar 2025 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 über die Einstellung der Beratungen zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AG AbD | 7. September 2023 5. Oktober 2023 2. November 2023 5. Januar 2024 15. Juli 2024 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Juli 2024 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 1. August 2024 | Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) |
| AG AbD | 20. Januar 2025 | Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches |
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. Januar 2025 | Durchführung des Fachaustausches |
| AG AbD | 6. Februar 2025 17. Februar 2025 6. März 2025 | 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 | 11. März 2025 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 20. März 2025 | Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung |

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken