

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Exagamglogen Autotemcel (β -Thalassämie); Forderung einer
anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von
Auswertungen

Vom 1. Februar 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	6
4.	Verfahrensablauf	6

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 17. Oktober 2019 (EU/3/19/2210) vor.

Die Zulassung sowie die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V stand zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch aus. Am 14. Dezember 2023 hat Exagamglogen Autotemcel eine positive Empfehlung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die bedingte Zulassung für folgendes Anwendungsgebiet erhalten: Behandlung der transfusionsabhängigen β -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahre und älter, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommt und für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht.

Auf Basis der für das Zulassungsverfahren berücksichtigten 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 SGB V 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 keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hielt der G-BA es für erforderlich, durch Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen 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 6. Juli 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 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.

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.

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. Im Rahmen der PASS sollen mit Exagamglogen Autotemcel behandelte Personen bis zu 15 Jahre lang nachbeobachtet werden. Den Vergleichsarm bilden Personen, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Das Konzept der PASS war zum Zeitpunkt des Fachaustausches noch nicht final, die Fragestellung der PASS soll jedoch gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl Endpunkte zur Langzeitsicherheit als auch Langzeitwirksamkeit der Therapie umfassen.

Patientinnen und Patienten, für die ein HLA-kompatibler, verwandter Spender verfügbar ist, sind vom Anwendungsgebiet von Exagamglogen Autotemcel, für welches eine positive Zulassungsempfehlung seitens der EMA ausgesprochen wurde, ausgeschlossen. Entsprechend kommt für einen Großteil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Patientenpopulation eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation nicht als Vergleichstherapie in Betracht, sondern nicht-kurativ intendierte Therapieoptionen (z.B. eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie).

Der Vergleichsarm der geplanten PASS spiegelt somit nicht alle relevanten Therapieoptionen für die vom laufenden Zulassungsverfahren umfasste Patientenpopulation wider. Außerdem ist unklar, inwieweit aus der PASS Informationen zu allen relevanten Confoundern für einen nicht-randomisierten Vergleich vorliegen und ob alle 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 bestehenden Evidenzlücken für die von der beantragten Zulassung umfassten Patientenpopulation für den Zweck der Nutzenbewertung hinreichend zu adressieren.

Unabhängig davon wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle der anwendungsbegleitenden Daten werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Eine Einschätzung der Patientenzahlen des IQWiG für das vom Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers umfasste Anwendungsgebiet ergab eine mögliche Fallzahl

von über 100 Patientinnen und Patienten.¹ Darauf basierend wurde unter Berücksichtigung der obigen Aspekte mit Beschluss vom 6. Juli 2023 ein Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen eingeleitet.

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wies das Paul-Ehrlich-Institut darauf hin, dass das derzeit im Zulassungsverfahren diskutierte Anwendungsgebiet die Einschränkung aufweist, dass die Patientinnen und Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen. Dies spiegelt sich entsprechend in dem Anwendungsgebiet wider, für welches die EMA am 14. Dezember 2023 eine positive Zulassungsempfehlung ausgesprochen hat. Basierend auf einer Einschätzung des IQWiG zu den Patientenzahlen bei einer Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen, ergibt sich eine mögliche Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten.²

Entsprechend ist basierend auf dem der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet anzunehmen, dass die erforderliche Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht erreichbar ist.

Zudem ist unklar, inwieweit zu dem im Konzept definierten Morbiditätsendpunkt (Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose) im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend aussagekräftige Daten in einer anwendungsbegleitenden Studie erhoben werden können. Es ist zu erwarten, dass für eine valide Erfassung von Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose eine Beobachtungszeit von wesentlich mehr als drei Jahren erforderlich ist, beispielweise wie in der oben beschriebenen PASS von 15 Jahren. Dies hätte jedoch eine unverhältnismäßig lange Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Folge.

In der Gesamtschau erscheint im konkret vorliegenden Fall, maßgeblich aufgrund der anzunehmenden Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und der erforderlichen Beobachtungsdauer für eine hinreichend aussagekräftige Datenerhebung der relevanten Morbiditätsendpunkte, die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar. Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung der transfusionsabhängigen β -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahren und älter ein.

¹ Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige β -Thalassämie); G23-11; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 30. Mai 2023

² Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige β -Thalassämie); G23-07; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 2. Mai 2023

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 27. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 6. Juli 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 6. Oktober 2023 übermittelt. Am 9. Oktober 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 6. November 2023.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 27. November 2023 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 über die Einstellung der Beratungen zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	6. April 2023 4. Mai 2023 1. Juni 2023 19. Juni 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2023	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	20. November 2023	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2023	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	7. Dezember 2023 5. Januar 2024 15. Januar 2024	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	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken