

# 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)  
Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A);  
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  
und von Auswertungen

Vom 2. Februar 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>4</b>
2.1.1	Fragestellung gemäß PICO-Schema.....	4
2.1.2	Art und Methodik der Datenerhebung .....	10
2.1.3	Dauer und Umfang der Datenerhebung.....	12
2.1.4	Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung.....	13
2.1.5	Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans.....	14
<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>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten.....</b>	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>15</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**

Der Wirkstoff Valoctocogen Roxaparovec hat am 24. August 2022 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004, zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 geändert) für die Behandlung der schweren Hämophilie A von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. September 2022. Der Wirkstoff Valoctocogen Roxaparovec wurde zudem als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Valoctocogen Roxaparovec 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 Valoctocogen Roxaparovec begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparovec für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Valoctocogen Roxaparovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit

schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte.

Derzeit liegen für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec nur Daten ohne einen direkten Vergleich gegenüber bestehender Therapiealternativen vor. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Valoctocogen Roxaparvovec im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen und die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in der Vorgeschichte.

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

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

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

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das 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. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten interventionellen Studien zu Valoctocogen Roxaparvovec hat ergeben, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine

vergleichenden Daten erhoben werden, da sich die aufgeführten Forderungen ausschließlich auf den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparovec beziehen.

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

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

## **2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen**

### **2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema**

#### Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparovec umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte erheben und auswerten.

Der AAV5-Antikörperstatus ist ein relevantes Kriterium bei der Therapieentscheidung für bzw. gegen die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparovec, wird aber derzeit nicht regelhaft bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A erhoben. Im Beteiligungsverfahren wurde darauf hingewiesen, dass der AAV5-Antikörperstatus keinen Zusammenhang mit dem Schweregrad der Hämophilie hat und daher auch den Krankheitsverlauf nicht beeinflusst. Daher wird in der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen die Patientenpopulation insgesamt nicht auf die fehlende Nachweisbarkeit von AAV5-Antikörpern eingeschränkt.

Patientinnen und Patienten mit positivem AAV5-Antikörperstatus können nicht mit Valoctocogen Roxaparovec behandelt werden und erhalten weiter die Faktor-VIII-Präparate oder Emicizumab. Trotz des positiven AAV5-Antikörperstatus wird die Vergleichbarkeit dieser Patientengruppe mit der Patientenpopulation, welche einen negativen AAV5-Antikörperstatus hat und mit Valoctocogen Roxaparovec behandelt werden kann, als

ausreichend hoch eingeschätzt, da lediglich der positive AAV5-Antikörperstatus eine Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec verhindert.

Nichtsdestotrotz empfiehlt der G-BA durchgeführte Testungen bezüglich des AAV5-Antikörperstatus in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu erfassen. Für diese Patientinnen und Patienten kann die AAV5-Antikörpertestung als einheitlicher Beobachtungsbeginn definiert werden. Zudem ist für Patientinnen und Patienten, die ausschließlich aufgrund des positiven AAV5-Antikörperstatus nicht für einer Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec infrage kommen, von einer hohen Vergleichbarkeit zu der Patientenpopulation, die mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelt wird, auszugehen. Daher erscheinen aus Sicht des G-BA Sensitivitätsanalysen zu der Patientenpopulation mit bekanntem AAV5-Antikörperstatus sinnvoll.

### Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian) sind zu berücksichtigen. Gemäß Fachinformation sollte Valoctocogen Roxaparvovec nur an Patientinnen und Patienten verabreicht werden, bei denen mithilfe eines validierten Assays die Abwesenheit von Anti-AAV5-Antikörpern nachgewiesen wurde.

### 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. Für die Therapie der Hämophilie A sind aktuell Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Rekombinante Faktor-VIII-Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor-VIII-Glykoprotein. Die Faktor-VIII-Glykoproteine unterscheiden sich unter anderem durch die Länge ihrer Seitenketten.

- Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor-VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz<sup>1</sup>. Bei Rurioctocog alfa pegol sowie Damoctocog alfa pegol handelt es sich jeweils um einen pegylierten, rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII Octocog alfa.
- Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
- Turoctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
- Simoctocog alfa setzt sich aus den aktiven Domänen (Domäne A und C) des humanen Faktors VIII zusammen, die Domänen A2 und A3 sind durch eine Linker-Sequenz miteinander verknüpft<sup>1</sup>.
- Efmoroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette, kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1.
- Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor-VIII erlaubt.

Alle Präparate sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen. Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate Rurioctocog alfa pegol sowie Damoctocog alfa pegol sind für Patienten mit Hämophilie A erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen.

- Humane Plasma Faktor-VIII-Präparate<sup>1</sup> enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor-VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.
- Eine mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor-VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen u. a. bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor-VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen.
- Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, welcher die aktivierten Faktoren IX und Faktor X verbindet, um die Funktion des fehlenden aktivierten Faktor-VIII zu ersetzen. Emicizumab ist einerseits für die Routineprophylaxe von Patienten mit Hämophilie A und vorhandenen Faktor-VIII-Hemmkörpern und andererseits für die

---

<sup>1</sup> Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor-VIII-Inhibitoren zugelassen.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist die Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)) zu berücksichtigen. Im Anwendungsgebiet „Hämophilie A“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor:
- Turoctocog alfa (Beschluss vom 3. Juli 2014)
  - Simoctocog alfa (Beschluss vom 7. Mai 2015)
  - Efmoroctocog alfa (Beschluss vom 16. Juni 2016)
  - Lonoctocog alfa (Beschluss vom 20. Juli 2017)
  - Emicizumab (Beschlüsse vom 20. September 2018 und vom 5. September 2019)
  - Rurioctocog alfa pegol (Beschluss vom 1. November 2018)
  - Damoctocog alfa pegol (Beschluss vom 20. Juni 2019)
  - Turoctocog alfa pegol (Beschluss vom 6. Februar 2020)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur Vergleichstherapie“).

In der Gesamtschau der aggregierten Evidenz sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.

Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Mit Emicizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein weiteres Arzneimittel zugelassen. Die Zulassung umfasst neben der Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren seit März 2019 auch die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren.

Seitens der Fachgesellschaften wurde im Rahmen des vorliegenden Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen Emicizumab als eine weitere relevante Therapieoption für die prophylaktische Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren genannt.

In der Gesamtschau der aktuell vorliegenden Evidenz lässt sich jedoch keine einhellige Therapieempfehlung für den Einsatz von Emicizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, nicht belegt ist.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wird Emicizumab zusätzlich zu den rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie definiert. Die Festlegung von Emicizumab als Komparator 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.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte definiert der G-BA als Komparator für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab. Entsprechend der genannten Ausführungen sollen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für die vorliegend geforderte Patientenpopulation Daten gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab erhoben werden.

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und



-patienten handelt. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogene Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate Vergleichstherapie erachtet.

### Outcome

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

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

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

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

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

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

Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse, sofern angezeigt mit Angabe des jeweiligen Schweregrads, erfasst werden. Relevante spezifische unerwünschte Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet können beispielsweise die Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern, thromboembolische Ereignisse, symptomatische Leberschäden sowie maligne Neubildungen sein. Die spezifischen UEs sollten sowohl Valoctocogen Roxaparvovec als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Präparate und Emicizumab adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

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

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

### **2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung**

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

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

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

Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das Deutsche Hämophilie Register (DHR) ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes<sup>2</sup> hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

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

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

---

<sup>2</sup> IQWiG Rapid Report A22-20 – Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung - Valoctocogen Roxaparvovec

### **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 Valoctocogen Roxaparvovec gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. Mit der Gentherapie Valoctocogen Roxaparvovec wird eine funktionsfähige Kopie des Gens für den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII in die Leberzellen transfiziert, um damit den genetisch bedingten Mangel des Gerinnungsfaktors VIII zu substituieren. Erste Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Faktor-VIII-Aktivität unter Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec nach ein bis zwei Jahren schwächer wird. Für die Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten sollte ab Ende der Rekrutierung die Beobachtungsdauer mindestens drei Jahre betragen.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis der Endpunkte jährliche Blutungsrate (ABR) und Blutungsfreiheit durchgeführt.

Für den Endpunkt Blutungsfreiheit wurden zwei Szenarien berechnet. Hierbei ergeben sich Fallzahlen von 1554 bzw. 516 Patientinnen und Patienten unter Annahme einer 1:5 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe sowie einer Responderrate von 35 % unter der Vergleichstherapie. Bei einer Responderrate von 87,5 % der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit der Intervention ergibt sich eine Fallzahl von 516 Patientinnen und Patienten; bei einer Responderrate von 80,5 % der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit der Intervention ergibt sich eine Fallzahl von 1 554 Patientinnen und Patienten.

Für das Szenario auf Basis des Endpunktes ABR wurde gleichermaßen eine 1:5 Verteilung angenommen. Hierbei ergibt sich bei der Annahme einer ABR von 0,85 unter der Intervention und einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie eine Fallzahl von 397 Patientinnen und Patienten. Die Berechnung des Szenarios zur ABR erfolgte unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Modells und der Annahme einer Dispersion von 1,5.

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

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

Bei der Fallzahlplanung für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung ist sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten, welche eine Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten erhalten, für die Erzielung einer adäquaten Studienpower rekrutiert wird. Diesbezüglich wird auf die Ausführungen unter 2.2.1 zur Bestimmung von Emicizumab als Komparator für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen verwiesen.

#### **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 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 zum 2. Juli 2023 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 bis zum 3. März 2023 beim G-BA einzureichen.

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

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

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

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

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

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum 1. Februar 2029 vorzulegen.

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 3. Februar 2022 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 30. September 2022 übermittelt. Am 4. Oktober 2022 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 1. November 2022.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 21. November 2022 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	14. Oktober 2021 11. November 2021 13. Dezember 2021 13. Januar 2022	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Februar 2022	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	14. November 2022	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2022	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	1. Dezember 2022 12. Dezember 2022 5. Januar 2023 16. Januar 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	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken