

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Fedratinib (Myelofibrose);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  
und von Auswertungen

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Oktober 2022 (BAnz AT 22.11.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fedratinib gemäß dem Beschluss vom 2. September 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## Fedratinib

Beschluss vom: T. Monat JJJJ

In Kraft getreten am: TT.MM.JJJJ

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Fedratinib in der Behandlung von:

Krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt

### 1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Fedratinib zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 21. Oktober 2021 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

#### 1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

<b>Population</b>	Erwachsene mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fedratinib</li> </ul> Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Fedratinib (Inrebic) sind zu berücksichtigen.
<b>Comparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ruxolitinib</li> </ul> Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation von Ruxolitinib (Jakavi) sind zu berücksichtigen.

<b>Outcome</b>	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> </ul> Morbidity <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik z.B. MFSAF</li> </ul> Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; Gesamtrate)</li> <li>▪ Schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▪ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▪ Spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrades)</li> </ul>
----------------	---

## 1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

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

### 1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht randomisierter, prospektiver Vergleich von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder nachrangig, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung).
- Gegebenenfalls endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten, sofern die Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität in Abschnitt 1.2.2 entsprechen.

### 1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Vorzugsweise Nutzung von Registern oder nachrangig, sofern eine Nutzung von Registern nicht umsetzbar ist, einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen<sup>1</sup>:

<sup>1</sup> IQWiG Rapid Report A21-142: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Fedratinib.

- Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
- Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
- Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
- Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
- Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
- Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
- Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
- Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
- Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
- Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
- Source data verification für 100% der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10% zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
- Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz des Registers
- Vorzugsweise Nutzung von Registern oder nachrangig, sofern eine Nutzung von Registern nicht umsetzbar ist, einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, in dem eine Behandlung der Myelofibrose gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

### **1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen**

Bei dem Studiendesign in Form einer vergleichenden Registerstudie sind folgende Vorgaben zu berücksichtigen:

- Nutzung des GSG-MPN-Registers als Primär-Register, sofern die in Abschnitt 1.2.2. genannten Qualitätskriterien erfüllt sind

Eine Einbindung weiterer Datenquellen (insbesondere Register) ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich.

### **1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung**

Unter Berücksichtigung erster Hinweise, welche darauf hindeuten, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten unter Ruxolitinib einen Wirksamkeitsverlust nach ca. 3 Jahren aufweist, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- 24 Monate ab Ende der Rekrutierung

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung zwei mögliche Szenarien auf Basis der Endpunkte schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  in der System Organ Class (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen und schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen angenommen:

- Endpunkt „schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“; Annahme einer Gleichverteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe und einer Effektstärke von  $RR = 0,29$ :
  - 2 400 Patientinnen und Patienten
- Endpunkt „schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“; Annahme einer Verteilung von 4:1 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe und einer Effektstärke von  $RR = 0,12$ :
  - 1 200 Patientinnen und Patienten

Anhand dieser orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen ergeben sich exemplarische Fallzahlen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der zu erstellenden Studienunterlagen (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll; siehe Abschnitt 1.5).

### **1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung**

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

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu 3 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

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

Zur 1. Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG<sup>1</sup> durchgeführt werden.

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

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

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

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

### **1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans**

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Hierbei hat er bezüglich der Auswertung der Daten insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung,
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, prä-spezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen unter Abschnitt 1.4 und den Vorgaben unter Abschnitt 2.3

- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 3. April 2023 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V i.V.m. § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 1. Dezember 2022 beim G-BA einzureichen.

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

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

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

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

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl

vorzulegen.

## **2.3 Vorlage von Zwischenanalysen**

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

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

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

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 5. Oktober 2028 vorzulegen.

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



**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. November 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken