

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)
Fedratinib (Myelofibrose); Forderung einer
anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von
Auswertungen

Vom 3. November 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen	4
2.1.1	Fragestellung gemäß PICO-Schema	4
2.1.2	Art und Methodik der Datenerhebung	8
2.1.3	Dauer und Umfang der Datenerhebung	10
2.1.4	Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung	11
2.1.5	Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans	12
2.2	Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist	12
2.3	Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

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 Fedratinib wurde am 8. Februar 2021 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 von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose von der europäischen Kommission (EC) zugelassen.

Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. März 2021.

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

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Fedratinib in Personen, für die Ruxolitinib eine patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt.
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Fedratinib gegenüber Ruxolitinib für Personen, für die Ruxolitinib eine patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt.

Die Zulassung von Fedratinib für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, basiert auf den Daten der randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie EFC12153 (JAKARTA), in der

Fedratinib gegenüber Placebo verglichen wird. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde festgestellt, dass die Studie JAKARTA mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet ist. Eine relevante Unsicherheit bestand insbesondere dahingehend, dass die Studie aufgrund von Verdachtsfällen von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen werden musste. Dies führt insgesamt zu einer verkürzten Beobachtungszeit. Aussagekräftige Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht vor. Eine weitere Unsicherheit zu der von 2012 bis 2014 durchgeführten Studie war dadurch bedingt, dass der in der Studie eingesetzte Komparator gemäß den Aussagen klinischer Experten nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet. Das Ausmaß der beschriebenen Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse wurde in der Gesamtbetrachtung als derart bedeutsam eingeschätzt, dass es trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität eine Quantifizierung des Zusatznutzens insgesamt nicht erlaubte.

Auf Basis der zulassungsbegründenden Daten und der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V war demnach eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich. Weitere vergleichende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die Behandlung mit Fedratinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen sind für die Patientenpopulation, welche nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt ist, nicht verfügbar bzw. zu erwarten.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet Ruxolitinib als weiterer JAK-Inhibitor zugelassen ist und eine patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, umfasst die Fragestellung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung unter Berücksichtigung der beschriebenen Evidenzlücken die Beurteilung des (langfristigen) Nutzens- und Schadensprofils von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib.

Mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Fedratinib 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 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. Für die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung liegen jedoch keine geeigneten laufenden oder geplanten Studien vor.

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 Zulassung des Wirkstoffes Fedratinib bezieht sich auf die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder von Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera- Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder von Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera- Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose ist auch der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Ruxolitinib zugelassen. 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, welche nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt ist und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, erheben und auswerten. Die Eignung für Ruxolitinib sollte dabei insbesondere unter Berücksichtigung der Symptomatik, der Thrombozytenzahl und des Risikoprofils evaluiert werden.

Für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten, für welche Ruxolitinib nicht die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, lagen in der Nutzenbewertung zu Fedratinib Daten aus der Studie JAKARTA gegenüber Placebo vor. In Bezug auf die Patientinnen und Patienten, welche bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, werden Daten

aus der derzeit noch laufenden klinischen Studie FREEDOM2 erwartet. Vor dem Hintergrund dieser zu erwartenden Daten wurde der Beschluss über die Nutzenbewertung von Fedratinib für die Gruppe der vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Patientengruppe b)) befristet.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Fedratinib. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Fedratinib (Inrebic®) 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. Neben Fedratinib ist Ruxolitinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder von Symptomen bei erwachsenen Personen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet die allogene Stammzelltransplantation, Milzbestrahlung und Splenektomie in Betracht.

zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Fedratinib: Beschluss vom 2. September 2021
- Ruxolitinib: Beschluss vom 6. November 2014

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

zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es lag eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Gemäß der vorliegenden Evidenz stellt die allogene Stammzelltransplantation die zurzeit einzig verfügbare Therapie mit kurativer Zielsetzung zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycytämia-Ver-Myelofibrose (PPV-MF) oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) dar. Diese kommt allerdings, unter anderem aufgrund der therapieassoziierten Risiken, nur für ausgewählte Personen infrage. Für die vorliegenden Therapiesituationen wurde davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose steht zusätzlich zu Fedratinib der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Ruxolitinib als erster für die vorliegende Indikation zugelassener Wirkstoff zur Verfügung. In den vorliegenden Leitlinien wird für zuvor unbehandelte symptomatische Patientinnen und Patienten mit sowohl niedrigerem Risiko als auch mit höherem Risiko auf eine Therapie mit Ruxolitinib oder Fedratinib verwiesen. Auch in der schriftlichen Äußerung der DGHO wird bei Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen auf eine Therapie mit Ruxolitinib oder Fedratinib abgestellt.

Da sich die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auf Fedratinib als Intervention bezieht, kann Fedratinib keine geeignete Vergleichstherapie darstellen.

Mit Beschluss des G-BA vom 6. November 2014 wurde in der Nutzenbewertung für Ruxolitinib gegenüber Best-Supportive Care ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Ruxolitinib und Fedratinib sind nicht primär bei Vorliegen einer Thrombozytopenie angezeigt. Diesbezüglich sollten Ruxolitinib und Fedratinib laut Fachinformation und den Therapieempfehlungen in Leitlinien erst ab einer Thrombozytenzahl von $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ angewendet werden.

Neben Ruxolitinib werden in Leitlinien verschiedene Behandlungsoptionen zur Besserung der Symptomatik angeführt, die vorliegend dem Therapiekonzept einer Best-Supportive-Care zugeordnet werden. Grundsätzlich wird hierbei in den Leitlinien insbesondere nach der jeweilig vorliegenden Symptomatik und nach dem Risikoprofil differenziert. In Abhängigkeit dessen stellt neben Ruxolitinib auch Best-Supportive-Care eine Behandlungsoption für manche Patientinnen und Patienten dar.

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer Best-Supportive-Care im vorliegenden Anwendungsgebiet können auf Basis der in Leitlinien zur Besserung der Symptomatik angeführten Behandlungsoptionen folgende Wirkstoffe in Betracht kommen: Corticosteroide, Erythropoetin, Hydroxycarbamid, Interferone (Interferon alfa-2b, peg-Interferon alfa-2a, peg-Interferon alfa-2b),

Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid. Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien.

Neben den Arzneimitteltherapien kann auch die Milzbestrahlung (als eine nicht-medikamentöse Behandlung) eine weitere Behandlungsoption im Rahmen einer Best-Supportive-Care sein. Eine Splenektomie wird dagegen nicht als eine Behandlungsoption im Rahmen einer Best-Supportive-Care angesehen, insbesondere aufgrund der therapiebedingten Mortalität und Morbidität.

In der vorliegenden Fragestellung werden ausschließlich die Patientinnen und Patienten betrachtet, für welche Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, weswegen Best-Supportive-Care als Komparator nicht relevant ist.

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 Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die Erhebung der Symptomatik und der Lebensqualität in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib.

Im GSG-MPN-Register wird bislang die Symptomatik mittels MPN-SAF-Fragebogen erhoben. In Bezug auf den MPN-SAF-Fragebogen bestehen bei der im Register verwendeten Version Unsicherheiten hinsichtlich der Validität. Es existieren weitere Messinstrumente wie der MFSAF, welche zur Erhebung der Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet sind und im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung herangezogen werden könnten. Fatigue stellt häufig ein besonders belastendes Symptom in der vorliegenden Indikation dar. Sofern wie im MPN-SAF die Fatigue nur mit einem Item erhoben wird, sollte erwogen werden, die Fatigue mit einem weiteren spezifischen Instrument (z.B. FACIT-Fatigue) zu erheben. Weiterhin sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche bislang im Register anhand einer einzelnen Frage ermittelt wird, mit einem validierten Fragebogen erhoben werden (z.B. FACT-G, EORTC QLQ-C30).

Im Beteiligungsverfahren wurde darauf hingewiesen, dass das Milzansprechen ebenfalls als relevanter Endpunkt in der Registerstudie zu erheben ist. Der G-BA erachtet das Milzansprechen in Zusammenhang mit einer Verbesserung der Symptomatik als patientenrelevant. Dies ist jedoch ein Endpunkt der vornehmlich in interventionellen klinischen Studien erhoben wird und für eine valide Dateninterpretation die Erfassung des Milzvolumens über bildgebende Verfahren wie MRT bzw. CT erfordert. Im Rahmen der klinischen Versorgungspraxis wird das Milzvolumen überwiegend über Palpation oder ggf.

über eine Ultraschalluntersuchung ermittelt. Daher kann aus Sicht des G-BA das Milzansprechen im Rahmen einer nicht-interventionellen anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht valide erfasst werden.

Zusätzlich zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auch die Erhebung des Gesamtüberlebens als essentiell 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), der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) und der Abbrüche wegen UE erhoben werden. Darüber hinaus sind im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung spezifische unerwünschte Ereignisse zu erfassen. Relevante spezifische UE im vorliegenden Anwendungsgebiet können beispielsweise das Auftreten von Infektionen als auch einer Thrombozytopenie oder Anämie sein. Seitens der Registerbetreiber wurde im Fachaustausch hervorgebracht, dass eine valide Erfassung von Nebenwirkungen im Register implementierbar ist.

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 primären Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentiellen Thrombozythämie-Myelofibrose 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 ist bislang keines der identifizierten Register ohne umfängliche Anpassungen als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet. Prinzipiell kann das deutsche indikationsspezifische GSG-MPN

(German Study Group MPN)-Register eine geeignete primäre Datenquelle darstellen. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes¹ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Abgrenzung von mit Fedratinib und Ruxolitinib behandelten Patientinnen und Patienten
- Deutliche Steigerung der Einschlussquote mit Annäherung an die Vollzähligkeit
- Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels validierter Fragebögen in kürzeren, standardisierten Intervallen
- Implementierung der Erhebung unerwünschter Ereignisse
- 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 GSG-MPN-Register umgesetzt werden können, ist das GSG-MPN-Register als Primär-Register zu nutzen. Bezüglich der Implementierung der Erhebung unerwünschter Ereignisse sowie patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auf die Ausführungen unter Abschnitt 2.1.1. verwiesen.

Ein Vergleich von zwei Wirkstoffen 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.

Gemäß dem IQWiG-Konzept¹ sollte eine endpunktspezifische Einbindung retrospektiver, aus dem GSG-MPN-Register stammender Daten geprüft werden. Eine wesentliche Voraussetzung für eine Einbindung dieser Daten ist jedoch, dass der konkret angewendete JAK-Inhibitor (Fedratinib oder Ruxolitinib) nachdokumentiert werden kann. Zudem muss für diese Daten eine möglicherweise notwendige Erweiterung um relevante Confounder, die durch die systematische Literaturrecherche identifiziert wurden, geprüft werden und eine Source Data Verification in angemessenem Umfang gewährleistet sein.

Zusammenfassend wird für Fedratinib als Studiendesign ein nicht randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber Ruxolitinib gefordert. Dieser sollte vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im GSG-MPN-Register durchgeführt werden. Zudem ist eine endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten zu prüfen.

¹ IQWiG Rapid Report A21-142 – Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung- Fedratinib

Wie zuvor beschrieben sind im vorliegenden Fall für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung Anpassungen des GSG-MPN-Registers erforderlich. Sofern daher 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 Patientenanzahl (Fallzahl).

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz kann angenommen werden, dass die Wirksamkeit von Ruxolitinib bezüglich der Symptomreduktion nach etwa drei Jahren bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nachlässt.

Für die Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten sollte ab Ende der Rekrutierung die Beobachtungsdauer weitere 24 Monate betragen. Der G-BA berücksichtigt dabei, dass bis zum Ende der Rekrutierung die früh in die AbD eingeschlossenen Personen bereits über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden und durch die zusätzlich 24-monatige Beobachtungsdauer für die gesamte Studienpopulation eine mediane Beobachtungsdauer von 36 Monaten erreicht wird, welche eine sachgerechte Beurteilung der vergleichenden Daten ermöglicht.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ergeben sich im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis der Endpunkte Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der System Organ Class (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Basis unterschiedlicher Annahmen Fallzahlen von 1 200 bzw. 2 400 Patientinnen und Patienten. Hierbei handelt es sich um Beispielrechnungen anhand von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen, welche zeigen sollen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung prinzipiell aussagekräftige Evidenz generieren kann. Die exemplarisch dargelegten Fallzahlen liegen dabei 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 den Endpunkten schwere sowie schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte, welche jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung nicht für sich alleinstehend betrachtet werden. Entsprechend des im Beschluss unter Abschnitt 1.1 aufgeführten PICO-Schemas sind im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch weitere patientenrelevante Endpunkte inklusive der Gesamtraten an schwerwiegenden und schweren UE zu erheben und in die Betrachtung einzubeziehen.

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 IQWiG¹ 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

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 3. April 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 01.12.2022 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 (Statusbericht) 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 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 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 drei Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18 Monate, 36 Monate 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 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.

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 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 21. Oktober 2021 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. Juni 2022 übermittelt. Am 1. Juli 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 29. Juli 2022.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 22. August 2022 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	12. August 2021 9. September 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	15. August 2022	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2022	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	1. September 2022 12. September 2022 6. Oktober 2022 17. Oktober 2022	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	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken