

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 4. Februar 2021

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	6
2.1.3	Dauer und Umfang der Datenerhebung	8
2.1.4	Auswertungen der Datenerhebung	8
2.2	Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist	9
2.3	Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten.....	10
3.	Bürokratiekosten	10
4.	Verfahrensablauf	10

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 Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) hat am 18.05.2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Juli 2020.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec 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 Onasemnogen-Abeparvovec begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec für die zugelassene Patientenpopulation;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation;
- Daten von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, die zum Zeitpunkt der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind.

Derzeit liegen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec nur Daten ohne Vergleich gegenüber bestehenden Therapiealternativen für einen Zeitraum bis etwa 2 Jahre nach Behandlung bei Patienten vor, bei denen das Arzneimittel in einem Alter von unter 6 Wochen oder unter 6 Monaten angewendet wurde. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen und die Beurteilung der Nachhaltigkeit eines Therapieerfolges für Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, für die eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec angezeigt ist.

Mit Beschluss vom 16. Juli 2020 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec 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. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec, hat ergeben, dass diese Studien nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population abdecken und die Zahl der eingeschlossenen Patienten gering ist. Darüber hinaus wird in keiner der beauftragten interventionellen Studien ein Vergleich durchgeführt. Die zugehörigen Extensionsstudien haben primär das Ziel, Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu untersuchen und schließen keine über für die Zulassung berücksichtigten hinausgehende und für die vorliegende Fragestellung relevanten Patienten ein.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren bewerten auch die AkdÄ und die Fachgesellschaften die beauftragten Interventionsstudien für Onasemnogen-Abeparvovec aufgrund der identifizierten Limitationen als ungeeignet für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung. Der betroffene pharmazeutische Unternehmer spricht sich hingegen für die Berücksichtigung der geplanten und laufenden interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec im Sinne der Nutzung von Langzeit-Evidenz aus.

Aufgrund der genannten Limitationen 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 Onasemnogen-Abeparvovec umfasst laut Zulassung Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für folgende Patientenpopulation im Anwendungsgebiet erheben und auswerten: Präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens, symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA und symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens. In die Erhebung sollen auch Patienten der genannten Patientenpopulation mit einbezogen werden, die zum Zeitpunkt der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind.

Symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA Typ 3 mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens sind ebenfalls vom zugelassenen Anwendungsgebiet für Onasemnogen-Abeparvovec umfasst. Der Anteil an Patienten mit SMA Typ 3 an der Gesamtheit der Patienten mit SMA ist laut Literaturangaben jedoch gering (ca. 12 %) ¹, eine überwiegende Mehrheit der Patienten weist eine SMA vom Typ 1 und Typ 2 auf (ca. 60 % und 27 %). Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass Patienten mit SMA vom Typ 3 zu ungefähr 95% 3 oder 4 Kopien des SMN 2 Gens aufweisen. Da der Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec jedoch für Patienten mit Typ 3 SMA und 4 Kopien des SMN 2 Gens nicht zugelassen ist, ist die für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung infrage kommende Anzahl an Patienten mit symptomatischer Typ 3 SMA weiter reduziert.

Da auf Grundlage der genannten Punkte nicht davon auszugehen ist, dass hinreichend aussagekräftige Daten für symptomatische Typ 3 SMA Patienten für eine vergleichende Nutzenbewertung gewonnen werden können, betrachtet der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für symptomatische Typ 3 SMA Patienten als unverhältnismäßig.

Symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA Typ 3 mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens sind entsprechend nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec.

¹ z.B. Chen, 2020: New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? Int J Mol Sci. 2020 May 7;21(9):3297

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 Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie ist der Wirkstoff Nusinersen zugelassen.

zu 2. Unterstützende Maßnahmen und Symptombehandlung umfassen z.B. Physio-, Ergo- sowie Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie gemäß Heilmittelkatalog, operative Maßnahmen (z.B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement, Hilfsmittel.

zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Nusinersen nach § 35a SGB V vor.

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.

Insgesamt ist die Evidenz in dem Anwendungsgebiet der SMA limitiert.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 für den Wirkstoff Nusinersen für Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1 einen erheblichen Zusatznutzen, für Patienten mit 5q-SMA Typ 2 einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und Typ 4 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Darüber hinaus konnten Cochrane Reviews zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 und für Typ 2 und 3 und ein systematisches Review zur Behandlung der SMA mit Nusinersen in die Evidenzsynopse eingeschlossen werden. Demnach wird die Behandlung mit Nusinersen zur Verbesserung der motorischen Funktion für Patienten bei früher und später einsetzender SMA auf Basis eines hohen Evidenzgrades empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, dass derzeit keine ausreichenden Nachweise für die Wirksamkeit bei den SMA-Typen 3 und 4 oder für einen Beginn der Behandlung bei Erwachsenen vorliegen.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz hat der G-BA für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und bis 3 Kopien des SMN2-Gens, sowie für symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA und symptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens Nusinersen als Vergleichstherapie bestimmt.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren weist der betroffene pharmazeutische Unternehmer darauf hin, dass für Nusinersen Evidenzlücken bestehen und keine Langzeitdaten vorliegen, und die Eignung von Nusinersen als Komparator in einer Langzeitstudie daher fraglich sei. Von Seiten der AkdÄ und der Fachgesellschaften wurden hingegen keine Einwände gegen den Komparator Nusinersen für die genannte Patientenpopulation vorgebracht.

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet sollen entsprechend der genannten Ausführungen Daten gegenüber der Vergleichstherapie Nusinersen für die

anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden.

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 und Nebenwirkungen.

Es sollen insbesondere Todesfälle (Kategorie Mortalität) und mindestens je ein Endpunkt aus den nachfolgend genannten patientenrelevanten Morbiditäts-Kategorien erhoben werden: Motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten), Erreichen motorischer Meilensteine („Motor development milestones“ der WHO), respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) und bulbäre Funktion (z.B. Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit oraler Ernährungsunterstützung) und weitere Komplikationen der Erkrankung (z.B. Schmerz, orthopädische Komplikationen). Der Endpunkt Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung ist dabei nicht auf die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung begrenzt, sondern schließt eine Erhebung und Auswertung der Notwendigkeit einer Beatmung mit ein.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen und folgende schwerwiegende, auf Basis der Angaben im Risk Management Plan und im EPAR der Intervention Onasemnogen-Abeparvovec und des Comparators Nusinersen identifizierte spezifische unerwünschte Nebenwirkungen erhoben werden: Hepatotoxizität, Thrombozytopenie, Kardiale Ereignisse, Entzündung der Spinalganglionzellen, renale Toxizität, Hydrozephalus. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führen und folglich vom Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ umfasst sind, sollen zusätzlich als eigener Endpunkt erhoben und dargestellt werden.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund fehlender für die geforderte Patientenpopulation hinreichend geeigneter und valider Messinstrumente nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren weisen auch die Betreiber des Registers SMARtCARE darauf hin, dass derzeit keine Daten zur Lebensqualität mangels eines geeigneten und validen Messinstruments erhoben werden.

Bei Nutzung des Registers SMARtCARE als Primär-Register, ermöglicht der Verzicht einer Forderung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität folglich auch die Nutzung von bereit erhobenen (nicht parallel erhobenen) Daten zu Nusinersen, sofern diese geeignet sind.

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. Für die vorliegende Forderung kommen entsprechend nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle) infrage.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit einer potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden (u.a. wegen unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte oder unterschiedlicher Definition von Datenpunkten oder möglichen Änderungen der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden).

Um diese zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren bei einem bereits potenziell hoch verzerrten nicht randomisierten Vergleich zweier Arzneimittel zu vermeiden, wird für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec ein nicht randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen mittels paralleler Kontrolle innerhalb einer Datenquelle gefordert.

Unter Berücksichtigung einer unsicheren zukünftigen Verteilung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in Deutschland, die mit der Interventionstherapie Onasemnogen-Abeparvovec bzw. mit der Vergleichstherapie Nusinersen behandelt werden, sieht der G-BA es als erforderlich an, zusätzlich einen Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität unter Punkt 1.2.2 im Beschluss entsprechen, durchzuführen.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregistern 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 spinalen Muskelatrophie gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

Gemäß einer internationalen Analyse bestehen zwischen verschiedenen Ländern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard², dies betrifft beispielsweise Standards für und die Verfügbarkeit von nichtmedikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv) und die Verfügbarkeit von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec sowie deren qualitätsgesicherte Anwendung. In den schriftlichen Äußerungen verweist die AkdÄ darauf, dass die Einbeziehung von Registern anderer Länder aufgrund national unterschiedlicher Regulierungen der Verordnungsfähigkeit und der Möglichkeit, hochpreisige Arzneimittel einzusetzen zu starken Verzerrung führen würde und spricht sich gegen die Einbindung von Registern anderer Länder aus. Gleichwohl sprechen sich die am Stellungnameverfahren beteiligten pharmazeutischen Unternehmen mehrheitlich für die Möglichkeit der Einbindung mehrerer, auch nicht nationaler Register aus. Die bei der Nutzung von Indikationsregistern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung weiterer, auch nicht nationaler Register ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Bei der Prüfung der Eignung des Registers hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, sollen entsprechend insbesondere die genannten Aspekte berücksichtigen werden. 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 erscheint das SMARtCARE-Register als die derzeit am besten geeignete primäre Datenquelle. Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten

² Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. J Neurol 2014; 261(1): 152-163.

Qualitätskriterien erfüllt sind, ist das Register SMARtCARE entsprechend als Primär-Register zu nutzen.

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).

Im vorliegenden Krankheitsbild ist die Beurteilung der motorischen Entwicklung von besonderer Bedeutung. In der für die Zulassung als pivotal eingeschätzten Onasemnogen-Abepravovec-Studie CL-303 erreichten die Patienten zu Studienende im Alter von 18 Monaten zu 85 % eine Kontrolle des Kopfes, zu 59 % das Drehen aus der Rückenlage und zu 64 % ein Sitzen ohne Unterstützung. Es bleibt jedoch unklar, ob und wie viele der Patienten weitere motorische Meilensteine erreichen können und wie lange die erreichten Meilensteine erhalten bleiben. Die WHO beschreibt die motorische Entwicklung von Säuglingen mit 6 Meilensteinen, die von gesunden Kindern in etwa 18 Monaten durchlaufen werden (sitzen ohne Unterstützung bis laufen ohne Unterstützung³). Zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der erreichten motorischen Entwicklung wird eine Beobachtung bis zum Ende des 5. Lebensjahres (Monat 60) als ausreichend angesehen. Unter Berücksichtigung des kindlichen Entwicklungsprozesses anhand der motorischen Meilensteine gemäß WHO, der Therapieergebnisse von Onasemnogen-Abepravovec und Nusinersen und der Beurteilung der Nachhaltigkeit der erreichten motorischen Entwicklung ist daher folgende patientenbezogene Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten zu berücksichtigen: Beobachtung der erreichbaren motorischen Entwicklung bis Monat 36 und Beobachtung der Nachhaltigkeit der erreichten Entwicklung bis Monat 60.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung eine Fallzahl von ca. 500 Patienten angenommen.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen, in dem insbesondere die im Beschluss genannten Angaben zu berücksichtigen sind.

Der G-BA geht davon aus, dass unter den genannten Voraussetzungen zusätzlich zu zeitlich parallel erhobenen Daten zu Nusinersen auch zeitlich nicht parallel erhobene Daten zu Nusinersen, d.h. Registerdaten, die bereits seit Zulassung des Wirkstoffes Nusinersen erhoben worden sind, für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung genutzt werden können. Die Auswertung von zeitlich parallel erhobenen und zeitlich nicht parallel erhobenen Daten sollte getrennt erfolgen. Gleiches gilt für die Verwendung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern. Auch hier sollte eine Auswertung für jedes Register separat erfolgen.

³ WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl 2006; 95(S450): 86-95.

Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung sowohl für zeitlich parallel und nicht parallel erhobene Daten, als auch für Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im SAP 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 von anderen Nutzenendpunkten (wie beispielsweise der motorischen Entwicklung oder einer anderen Operationalisierung von Beatmungspflichtigkeit) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG⁴ durchgeführt werden. Alternativ, sofern der pharmazeutische Unternehmer keine Überlegenheit in Nutzenendpunkten (wie z.B. dem genannten Erreichen von motorischen Meilensteinen) anstrebt, kann eine Fallzahlschätzung auf Basis eines anderen Endpunktes vorgenommen werden. Der G-BA weist darauf hin, dass bei einer Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von Schadensendpunkten in der erneuten Nutzenbewertung auch die Nichtunterlegenheit auf der Nutzenseite betrachtet wird.

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 **15. August 2021** 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 innerhalb von 4 bis 6 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Sofern nach Prüfung durch den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA kein Anpassungsbedarf an dem seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan besteht, wird der pharmazeutische Unternehmer schriftlich über das Ergebnis in Kenntnis gesetzt. Besteht nach Prüfung durch

⁴ IQWiG Rapid Report A20-61: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec

den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA Anpassungsbedarf, wird seitens des G-BA ein Beschluss bezüglich der als notwendig erachteten Anpassungen getroffen.

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.

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 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.

Zur Überprüfung der orientierenden Fallzahlschätzung sowie zur Überprüfung der Eignung der gewonnenen Daten zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung, insbesondere zu der Frage, ob die Datenerhebung hinreichende Belege für eine erneute Nutzenbewertung erbringen wird oder Bedarf für eine Anpassung der Vorgaben in dem Beschluss nach Kapitel 5 § 58 VerfO besteht, sind dem G-BA 18 Monate nach Beschlussdatum (Zwischenanalyse für die Fallzahlschätzung), sowie 36 und 60 Monate nach Beschlussdatum Zwischenanalysen vorzulegen.

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. Juli 2027** 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. Bürokratiekosten

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 §35a) 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 (Änderung der Anlage XII der AM-RL) wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 16. Juli 2020 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 1. Oktober 2020 übermittelt. Am 2. Oktober 2020 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 30. Oktober 2020.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 23. November 2020 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	15. April 2020 16. Juni 2020	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2020	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG § 35a	18. November 2020	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2020	Durchführung des Fachaustausches

AG § 35a	2. Dezember 2020 16. Dezember 2020 6. Januar 2021 20. Januar 2021	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	26. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2021	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken