

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD

Vom 20. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen Autoleucel; rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom) folgendes beschlossen:

- I. Es wird festgestellt, dass die Umsetzung der Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten und dem G-BA zur Überprüfung übermittelten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan unter der Auflage als erfüllt angesehen werden, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet wird, folgende weitere für erforderlich erachtete Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 2.0, 13. April 2023) und dem Statistischen Analyseplan (SAP; Version 2.0, 13. April 2023) vorzunehmen:
 - a) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte
In Abschnitt 2.2.3.1 des Studienprotokolls ist final festzulegen, welcher Prozess für die Erhöhung der Responserate bei der Erhebung patientenberichteter Endpunkte durchgeführt wird.
 - b) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte
Die Änderungen in der Tabelle „Procedure for the Collection of HRQoL using Patient Questionnaires“ in Abschnitt 2.2.3.3 des Studienprotokolls (Version 2.0) hinsichtlich der Toleranzfenster für den Zeitpunkt der jeweiligen PRO-Erhebung sind rückgängig zu

machen und entsprechend der Tabelle 2 in Version 1.0 des Studienprotokolls zu hinterlegen.

c) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, spezifische unerwünschte Ereignisse (UE)

Im Studienprotokoll (Tabelle 6 und Abschnitt 2.2.4.5) und im SAP (Abschnitt 8.5.3.1) ist als spezifisches UE als Teil der neurologischen Ereignisse die Enzephalopathie zu ergänzen.

Im Studienprotokoll ist festzulegen, dass den Prüferinnen und Prüfern Informationsmaterialien zur Verfügung gestellt werden, die klarstellen für welche der benannten spezifischen UE spezifische Definitionen zur Verfügung stehen und wie die CTCAE-Grade ≥ 3 definiert sind.

Bei den spezifischen UE mit Angabe des Schweregrads ist in der Tabelle in Abschnitt 2.2.4 des Studienprotokolls zu spezifizieren, dass der Schweregrad über den CTCAE-Grad bestimmt werden soll.

Bei den schweren spezifischen UE ist in der Tabelle in Abschnitt 2.2.4 des Studienprotokolls und in Abschnitt 8.5.3.1 des SAP eine Definition zu hinterlegen, welche klarstellt, dass ein schweres spezifisches UE nicht allein über das Kriterium „deutliche Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens“ definiert ist.

d) Studiendesign: Rekrutierung der Studienpopulation

Es ist im Studienprotokoll klarzustellen, welche Kriterien für die Einschätzung eines hinreichend ähnlichen Versorgungsstandards für die Auswahl der teilnehmenden Zentren zugrunde gelegt werden. Zudem ist im Studienprotokoll eine Begründung zu hinterlegen, aus welchen Gründen mit dem EMCL-Register kollaborierende Zentren bezogen auf die Kriterien für einen hinreichend ähnlichen Versorgungsstandard nicht in die anwendungsbegleitende Datenerhebung einbezogen werden.

Vor dem Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist die Suche nach geeigneten Zentren abzuschließen. Für die finale Überprüfung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans sind daher die final teilnehmenden Zentren im Studienprotokoll darzulegen.

e) Datenquelle: Confounder

Die Angaben zur Ausprägung des Confounders Morphologie innerhalb des Studienprotokolls und in Tabelle 5 des Studienprotokolls sind anzugleichen.

f) Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Bezüglich der Kriterien für eine ausreichende Balanciertheit ist in Abschnitt 8.2.2 des SAP im ersten Satz des vorletzten Abschnitts klarzustellen, dass es sich um den Fall einer multiplen Imputation handelt und sich der Median auf die Ergebnisse der multiplen Imputation pro Confounder bezieht und nicht auf den Median über alle Confounder. Für den Fall einer „Complete Case Analyse“ ist die Beschreibung der Kriterien zu ergänzen. Darüber hinaus ist ein Fehler in Abschnitt 8.2.2 Punkt 3 zu korrigieren. Es muss „Sufficient balance is given by a median of <0.25 for each confounder.“ heißen, nicht „ >0.25 “.

g) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Daten

Im SAP ist zu ergänzen, welche Maßnahmen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren.

Es ist zu ergänzen, dass im Falle der Beschränkung auf Complete Case Datasets eine umfassende Begründung erfolgen muss, inwieweit die Ergebnisse bei Beschränkung auf die Patientenpopulation mit vollständigen Confounderdaten noch auf die Ausgangspopulation übertragbar sind.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers ist zur Vermeidung von Inkonsistenzen zu prüfen, ob der hier dargelegte Änderungsbedarf im Studienprotokoll zu entsprechenden Folgeänderungen im SAP führt und umgekehrt.

- II. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung beginnt am 21. August 2023.
- III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juli 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken