

# Tragende Gründe

zum 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):  
Brexucabtagen Autoleucel (rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 18. Juni 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans .....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>5</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

Nach § 35a Absatz 3b Satz 10 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel § 60 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) überprüft der G-BA die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle achtzehn Monate.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

In seiner Sitzung am 21. Juli 2022 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und die Auswertung der gewonnenen Daten umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA am 21. Dezember 2022 fristgerecht die überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans (SAP) übermittelt. Mit Feststellungsbeschluss des G-BA vom 16. März 2023 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer die für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 1.0, 21. Dezember 2022) und dem SAP (Version 1.0, 21. Dezember 2022) mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht zum 13. April 2023 die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP an den G-BA übermittelt. Mit Feststellungsbeschluss vom 20. Juli 2023 wurden dem pharmazeutischen Unternehmer die weiterhin für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 2.0, 13. April 2023) und dem SAP (Version 2.0, 13. April 2023) mitgeteilt sowie der Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auf den 21. August 2023 festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht zum 17. August 2023 das überarbeitete Studienprotokoll und den SAP an den G-BA zur finalen Überprüfung übermittelt. Mit Feststellungsbeschluss vom 16. November 2023 wurden dem pharmazeutischen Unternehmer die weiterhin für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 3.0, 16. August 2023) und dem SAP (Version 3.0, 16. August 2023) mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht zum 21. Februar 2025 das überarbeitete Studienprotokoll und den SAP an den G-BA übermittelt. Die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP wurden vom G-BA unter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft.

Auf Basis dieser Prüfung ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass die im Feststellungsbeschluss vom 16. November 2023 und im Änderungsbeschluss vom 16. November 2023 weiterhin für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll und dem SAP in der vorgelegten, überarbeiteten Version des Studienprotokolls und des SAP sachgerecht umgesetzt wurden.

An den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls (Version 4.0 vom 17. Februar 2025) und des SAP (Version 4.0 vom 17. Februar 2025) ergibt sich jedoch weiterer Anpassungsbedarf.

Dieser Anpassungsbedarf ergibt sich aufgrund von durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Änderungen in der vorliegenden 3. Version der Studienunterlagen, welche über den in den Feststellungsbeschlüssen dargelegten Änderungsbedarf hinausgehen und dadurch Folgeänderungen nach sich ziehen.

Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss werden die für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 4.0, 17. Februar 2025) und dem Statistischen Analyseplan (SAP; Version 4.0, 17. Februar 2025) festgelegt und begründet.

## **2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan**

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

### **a) Auswertung der Daten: Definition des Baselinewertes**

In der 4. Version der Studienunterlagen wurde der Baselinewert definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor oder bis zum Indexdatum (sofern verfügbar). Sofern dieser nicht verfügbar ist, wird der letzte nicht fehlende Wert bis zum Datum der Infusion von Brexucabtagen Autoleucel oder der ersten Verabreichung der Vergleichstherapie verwendet. Diese Definition ist nur teilweise sachgerecht. Ist der Baselinewert (der letzte nicht fehlende Wert vor oder bis zum Indexdatum) nicht verfügbar, muss der erste nicht fehlende Wert nach dem Indexdatum als Baselinewert angenommen werden. Dabei muss sichergestellt werden, dass der Baselinewert vor jeglicher Behandlung erhoben wird. Vor der Infusion mit Brexucabtagen Autoleucel findet eine Leukapherese, gegebenenfalls eine Brückentherapie sowie eine Lymphodepletion statt, weshalb es nicht sachgerecht ist, den Baselinewert bis zum Datum der Infusion mit Brexucabtagen Autoleucel zu erheben.

Um einen möglichen Zeitverzug zwischen Baselineerhebung und Indexdatum bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigen zu können, soll die Verteilung der zeitlichen Abweichungen der jeweiligen Baselineerhebung vom Indexdatum für jede Behandlungsgruppe transparent dargestellt werden.

Dieses Vorgehen ist in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

### **b) Auswertung der Daten: Nicht schwere spezifische unerwünschte Ereignisse (UE)**

In der 4. Version der Studienunterlagen wurde die Erhebung jeglicher spezifischer UE mit Angabe des jeweiligen Schweregrades gestrichen, sodass nur spezifische UE erhoben werden, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens führen bzw. UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Diese Streichung ist nicht sachgerecht. Spezifische UE sind unabhängig vom Schweregrad auszuwerten und es muss zusätzlich eine Auswertung der spezifischen UE, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens führen bzw. mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  erfolgen.

Die Streichung ist in den Studienunterlagen rückgängig zu machen.

- c) Auswertung der Daten: Patientenberichtete Endpunkte, Tod als klinisch relevante Verschlechterung

In der 4. Version des SAP wurde eine Ergänzung bei der Definition der Zeit bis zur (einmalig bestätigten) klinisch relevanten Verschlechterung vorgenommen. Das Ereignis Tod wird als klinisch relevante Verschlechterung gewertet. Im Rahmen der Auswertung der patientenberichteten Endpunkte in Bezug auf die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist diese Ergänzung nicht sachgerecht. Es sind Auswertungen vorzulegen, bei denen Todesfälle nicht als Ereignis gewertet werden. Todesfälle können im Rahmen der Auswertung der patientenberichteten Endpunkte in Bezug auf die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität allenfalls als Bestätigung einer zuvor gemessenen Verschlechterung gewertet werden.

Die Ergänzung ist in den Studienunterlagen rückgängig zu machen.

- d) Auswertung der Daten: Patientenberichtete Endpunkte, Auswertung

In der 4. Version des SAP wurde ergänzt, dass ein Fragebogen als ausgefüllt gilt, wenn mindestens ein Item ausgefüllt ist. Diese Ergänzung ist nicht sachgerecht. Es sind pro Skala Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten darzustellen, für die auswertbare Daten vorliegen. Die Fragebögen sind entsprechend der Manuals auszuwerten. Gemäß der Manuals für die beiden EORTC-Fragebogen soll der Score einer Skala nur berechnet werden, sofern mindestens 50 % der Items ausgefüllt sind.

Die Ergänzung ist in den Studienunterlagen rückgängig zu machen.

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.

Der G-BA weist darauf hin, dass eine fehlende Umsetzung der oben dargelegten, als erforderlich erachteten Anpassungen die Interpretierbarkeit der Daten der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung, relevant einschränken kann.

Zusätzlich zu den verpflichtend umzusetzenden Anpassungen spricht der G-BA nachfolgend genannte Empfehlungen für eine darüberhinausgehende Anpassung des Studienprotokolls und des SAP aus:

- e) Auswertung der Daten: Patientenberichtete Endpunkte, MMRM-Analysen

MMRM-Analysen können in bestimmten Datensituationen und bei einer adäquaten Erhebungsstruktur eine geeignete methodische Herangehensweise bei unterschiedlichen Therapiekonzepten wie der Einmaltherapie mit CAR-T-Zellen im Vergleich zu einer kontinuierlichen Therapie in Zyklen für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte darstellen. Der G-BA empfiehlt daher zusätzlich zur Auswertung als Responderanalysen auch einen möglichen Mehrwert der Auswertung als MMRM-Analyse in Abhängigkeit der konkreten Datensituation zu prüfen.

## **2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans**

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA zur Überprüfung bis zum 21. August 2026 vorzulegen.

Bei der Einreichung der überarbeiteten Version des SAP und Studienprotokolls ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass die durchgeführten Änderungen vollständig und eindeutig nachvollzogen werden können. Hierfür ist regelhaft eine Version der Dokumente einzureichen, in der die Änderungen im Detail gekennzeichnet wurden, sowie eine aktuelle Version der Dokumente ohne Kenntlichmachung der Änderungen. Änderungen, welche sich nicht aus dem im vorliegenden Beschluss und den Tragenden Gründen dargelegten Anpassungsbedarf ergeben, sind gesondert zu begründen.

Der G-BA behält sich vor, Auswirkungen auf die AbD-Studie, die aufgrund von Änderungen des erstmalig vorgelegten Studienprotokolls oder des erstmalig vorgelegten statistischen Analyseplans durch den pharmazeutischen Unternehmer entstehen und die nicht den Auflagen des G-BA gemäß den Feststellungsbeschlüssen im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel im Anwendungsgebiet rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom entsprechen, im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung abschließend zu bewerten.

## **3. Verfahrensablauf**

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel gemäß den Angaben im Beschluss vom 16. November 2023 und im Änderungsbeschluss vom 16. November 2023 umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA überarbeitete Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie einen SAP übermittelt. Die Unterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des IQWiG geprüft.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG AbD und im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 4.0 vom 17. Februar 2025) und des SAP (Version 4.0 vom 17. Februar 2025) beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	2. Mai 2025 19. Mai 2025 5. Juni 2025	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP)
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP)
Plenum	18. Juni 2025	Beschlussfassung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP)

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken