

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):
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3+ Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 16. März 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan.....	3
2.2	Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans.....	11
3.	Verfahrensablauf	11

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

In seiner Sitzung am 21. Juli 2022 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3+ Zellen (im Folgenden als Brexucabtagen-Autoleucl bezeichnet) gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und an Auswertungen umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA mit Schreiben vom 21. Dezember 2022 fristgerecht Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan (SAP) übermittelt. Die Unterlagen 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 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten und dem G-BA zur Überprüfung übermittelten Studienprotokoll und SAP unzureichend umgesetzt sind.

Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss und den zugehörigen Tragenden Gründen wird der erforderliche Anpassungsbedarf am Studienprotokoll (Version 1.0; 21. Dezember 2022) und SAP (Version 1.0; 21. Dezember 2022) festgelegt und begründet.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

a) Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation; Einschlusskriterien

In der vorliegenden Version des Studienprotokolls bleibt unklar, wie konkret die Positivität der eingeschlossenen Patientenpopulation zwischen Intervention und Komparator sichergestellt wird. Gemäß den aufgeführten Einschlusskriterien schlägt der pharmazeutische Unternehmer vor, dass seitens der Prüferin bzw. des Prüfers eine Frage zur prinzipiellen Eignung der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Brexucabtagen-Autoleucel als auch für die patientenindividuelle Therapie beantwortet wird. Der pharmazeutische Unternehmer weist jedoch in dem Studienprotokoll darauf hin, dass derzeit unklar sei, ob eine derartige Abfrage durch das EMCL-Register implementiert werden könne. Vor dem Start der Datenerhebung muss die Umsetzung dieses wesentlichen Einschlusskriteriums feststehen und sachgerecht sein. Es sind konkrete Ausschlusskriterien für eine Therapie mit Brexucabtagen-Autoleucel im Rahmen dieser Umsetzung mit einzubeziehen. Hierzu gehört zumindest eine Kontraindikation gegenüber Cyclophosphamid und Fludarabin aufgrund der zwingend erforderlichen Lymphodepletion vorab der Therapie mit Brexucabtagen-Autoleucel. In diesem Zusammenhang wird auch darauf hingewiesen, dass die Annahme einer Positivität für Patientinnen und Patienten, die nach Entscheidung des Tumorboards für eine Therapie mit Brexucabtagen-Autoleucel aufgrund erkrankungsbezogener Eigenschaften nicht geeignet sind, nicht als erfüllt angesehen werden kann.

b) Fragestellung gemäß PICO: Outcome; patientenberichtete Endpunkte (PRO)

Für einzelne onkologische Entitäten wurde nachgewiesen, dass eine medizinische Betreuung, die PRO-Informationen im Behandlungsverlauf heranzieht, einer Betreuung ohne solche Informationen überlegen ist. Um mögliche spätere Schwierigkeiten bei der Dateninterpretation zu vermeiden, ist im Studienprotokoll für beide Studienarme ein konsistentes Vorgehen diesbezüglich festzulegen.

c) Fragestellung gemäß PICO: Outcome; unerwünschte Ereignisse (UE), die zu einer Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder zum Tod führen

Um eine ausreichende Annäherung an den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zu gewährleisten, ist im Studienprotokoll eine gemeinsame Auswertung der UE, die zu einer Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern, sowie der UE, die zum Tod führen, festzulegen.

d) Fragestellung gemäß PICO: Outcome; spezifische UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Im Gegensatz zur allgemeinen Definition der SUE zeichnen sich schwere UE dadurch aus, dass auch Ereignisse, die die Aktivität des täglichen Lebens deutlich beeinträchtigen, aber

nicht zur Hospitalisierung führen, umfasst sind. Im Rahmen der Studie ZUMA-2 war die Rate der schweren UE für spezifische UE deutlich höher als die Rate der SUE bei spezifischen UE. Unter Abwägung von Aufwand und Relevanz für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung ist an Stelle einer vollständigen Erhebung von schweren UE lediglich für die im Studienprotokoll genannten spezifischen UE, zusätzlich zu der Angaben des jeweiligen Schweregrades, auch das jeweilige in der CTCAE-Klassifikation genannte Kriterium für einen CTCAE-Grad 3 oder höher oder das allgemeine Kriterium „deutliche Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens“ zu erheben und diese Ereignisse entsprechend separat auszuwerten.

e) Datenquelle: Confounder

Confounder müssen über eine systematische Literaturrecherche identifiziert und über Experteninterviews ergänzt werden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte systematische Recherche ist prinzipiell geeignet, systematische Übersichten und Leitlinien als Basis für die Identifizierung von Confoundern einschließlich der zugehörigen statistischen Evidenz zu finden. Allerdings sind in der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Sekundärliteratur geeignete Primärstudien mit ausreichender statistischer Evidenz nicht in ausreichendem Umfang enthalten sowie die für die Bewertung der Confounder notwendigen Informationen nicht in ausreichendem Umfang berichtet. Die daraus folgend durchgeführte cursorische Handsuche des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht sachgerecht, da dies kein systematisches Vorgehen darstellt. Stattdessen wäre es sinnvoll gewesen eine Suche nach Primärstudien mit Stopp-Kriterien entsprechend dem Vorgehen bei Pufulete et al (2022)¹ durchzuführen. Die mangelnde Aufbereitung der statistischen Evidenz kann auch nicht durch die nachfolgende Expertenbefragung ersetzt werden, da bei dieser die statistische Evidenz berücksichtigt werden muss. Unabhängig davon wäre es prinzipiell wünschenswert im Rahmen der Expertenbefragung (zusätzlich) Experten einzubeziehen, welche nicht direkt in die administrativen Arbeit an der primären Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung eingebunden sind.

Die aus dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers resultierende Liste an potentiellen Confoundern ist zwar umfangreich, die mangelnde Aufbereitung der zugehörigen statistischen Evidenz ist jedoch nicht sachgerecht. Es bedarf daher prinzipiell einer Überarbeitung der systematischen Recherche zur Identifikation von Confoundern. Unabhängig davon ist das Vorgehen der im Studienprotokoll vorgenommenen Einstufung der einzelnen Confounder nicht sachgerecht.

Im konkret vorliegenden Fall sieht der G-BA es als möglich an, unter Berücksichtigung der durchgeführten Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Brexucabtagen-Autoleucel in der vorliegenden Indikation, der durchgeführten Beratung zur Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans (SAP) für die vorliegende

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123.

anwendungsbegleitende Datenerhebung als auch der im Studienprotokoll bereits benannten Confounder, die Anforderungen des G-BA durch die Definition der im Beschluss aufgeführten Faktoren als relevante Confounder für die anwendungsbegleitende Datenerhebung umzusetzen. Sofern erforderlich kann der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung eines geeigneten methodischen Vorgehens zur Identifikation und Festlegung von Confoundern weitere Faktoren als relevante Confounder definieren (z.B. p53 Überexpression).

- f) Datenquelle: Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Exposition (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen und Confoundern

Der Erfüllungsgrad dieses Qualitätskriteriums wird im Studienprotokoll als „project-specific“ bezeichnet, wobei die konkrete Bedeutung dieser Einordnung unklar bleibt. Im Studienprotokoll liegt eine zusammenfassende Variablenliste nur für die Baseline-Daten vor, nicht jedoch für die Verlaufsdaten (z.B. Endpunkte). Diese ist für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu ergänzen. Zudem fehlt in der Variablen-Liste zu den Baseline-Daten die Operationalisierung der PRO-Erhebung zu Baseline. Die Variablen-Liste zu den Baseline-Daten ist entsprechend zu finalisieren.

- g) Datenquelle: Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen

Der Erfüllungsgrad dieses Qualitätskriteriums wird im Studienprotokoll als „limited“ bezeichnet. Es ist nicht vollständig klar, welche konkreten Angaben bzw. Untersuchungen unter dem Begriff „assessments“ subsumiert werden. Dies ist klarzustellen. Für die sogenannten „assessments“ fehlen gemäß Studienprotokoll exakte Datumsangaben. Sofern sich diese Einschränkung nicht nur auf anamnetische Angaben bezieht, wäre das Vorgehen nicht sachgerecht. Insgesamt kann die Relevanz der eingeschränkten Erfüllung des vorliegenden Qualitätskriteriums vor dem Hintergrund der fehlenden Variablenliste der Verlaufsdaten nicht abschließend beurteilt werden. Entsprechend ist vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Überarbeitung der Studienunterlagen zu prüfen, ob sich für das vorliegende Qualitätskriterium weitergehender Anpassungsbedarf ergibt.

- h) Datenquelle: Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen

Der Erfüllungsgrad dieses Qualitätskriteriums wird im Studienprotokoll als „N/A“ eingestuft, da gemäß pharmazeutischem Unternehmer alle Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, im EMCL-Register dokumentiert werden können. Dies wird vom G-BA zur Erfüllung des vorliegenden Qualitätskriteriums als nicht sachgerecht erachtet. Aus den Ausführungen im Studienprotokoll geht hervor, dass zum einen Rekrutierungsmaßnahmen eingesetzt werden, welche sich allein auf Zentren beziehen, die eine Therapie mit Brexucabtagen-Autoleucel durchführen. Zur Vereinheitlichung der Rekrutierungsmaßnahmen zwischen der mit Brexucabtagen-Autoleucel behandelten

Gruppe und der Vergleichsgruppe, sollten die beschriebenen Maßnahmen auch auf Zentren ausgeweitet werden, welche nicht für die Anwendung von CAR-T-Zellen qualifiziert sind. Zum anderen können sich Selektionseffekte ergeben, sofern der Registerbetreiber durch den pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich zu einer Anforderung von Brexucabtagen-Autoleucler durch ein behandelndes Zentrum aktiv informiert wird. Dies stellt eine einseitige Rekrutierungsmaßnahme dar und kann zu einer unterschiedlichen Datenqualität zwischen den Behandlungsgruppen führen.

Im Fazit sind die im Studienprotokoll festgelegten Rekrutierungsmaßnahmen für die Behandlungsgruppen zur Vermeidung von Selektionseffekten anzugleichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat für beide Behandlungsgruppen Maßnahmen zu beschreiben, die zu einer aktiven Rekrutierung führen (beispielsweise auch eine Abfrage in den Behandlungszentren zum Einsatz von Therapieoptionen des festgelegten Komparators). Sind einzelne Maßnahmen nicht für beide Behandlungsgruppen umsetzbar, sind diese konkreten Maßnahmen dann für beide Behandlungsgruppen nicht durchzuführen. Weiterhin ist zu beachten, dass die Rekrutierungsmaßnahmen sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene Anwendung finden.

i) Studiendesign: Rekrutierung der Studienpopulation

Aus dem vorgelegten Studienprotokoll geht hervor, dass der Prozess zur Einbindung weiterer europäischer Zentren noch nicht abgeschlossen ist. Das EMCL-Register ist ein europäisch ausgerichtetes Register. Für die Rekrutierung der Vergleichsgruppe ist die Einbindung weiterer europäischer Zentren von Bedeutung. Daher wird es vom G-BA als erforderlich erachtet, dass die Einbindung der Länder bzw. Zentren außerhalb Deutschlands vor Beginn der Datenerhebung geklärt und im Studienprotokoll entsprechend beschrieben wird.

j) Studiendesign bzw. Auswertung der Daten: Angaben zur Anpassung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

In den vorgelegten Studienunterlagen fehlen Angaben zu einer Überprüfung der Fallzahlschätzung im Rahmen der ersten Zwischenanalyse als auch zu den Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit. Diese sind unter Berücksichtigung der beschriebenen Anforderungen des G-BA im Forderungsbeschluss vom 21. Juli 2022 zu ergänzen.

Im Studienprotokoll und SAP ist beschrieben, dass vor Datenbankschluss ein Data Review Meeting (DRM) durchgeführt werden soll. Dieses soll zum einen dazu dienen bestehende Inkonsistenzen aufzulösen, zum anderen können die Entscheidungen im DRM die im SAP beschriebenen Methoden ergänzen oder sogar überschreiben. Es wird seitens des G-BA nicht als sachgerecht erachtet, wenn Änderungen an den präspezifizierten Angaben im Studienprotokoll und SAP ohne Abstimmung mit dem G-BA durchgeführt werden. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung ist auf Basis der mit dem G-BA abgestimmten Studienunterlagen durchzuführen. Nachträgliche Änderungen, welche nicht mit dem G-BA abgestimmt werden, gefährden das Ziel und die Verwendbarkeit der

Datenerhebung. Daher ist in den Studienunterlagen zu ergänzen, dass jegliche Änderungen an der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und deren Auswertung mit dem G-BA abgestimmt werden müssen.

k) Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angesetzte Hypothesengrenze von 0,85 liegt außerhalb des für eine sachgerechte Interpretation der Daten erforderlichen Bereichs von 0,2 bis 0,5 (in Abhängigkeit der Qualität der Datenerhebung und -auswertung).

Der anzunehmende Effekt zwischen Brexucabtagen-Autoleucel und dem Komparator setzt sich aus dem wahren Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen sowie der durch das nicht randomisierte Studiendesign bedingten Verzerrung zusammen. Aufgrund unbekannter Confounder kann erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten. Der pharmazeutische Unternehmer begründet im Studienprotokoll die Abschwächung der verschobenen Hypothesengrenze auf 0,85 ausschließlich mit der zu erwartenden wahren Effektstärke ohne Berücksichtigung potentieller Verzerrungen. Die Interpretation der Daten ist durch die Festlegung einer verschobenen Hypothesengrenze außerhalb des Bereichs von 0,2 bis 0,5 für die Fallzahlplanung nicht zwingend präjudiziert, sondern ergibt sich letztlich aus der abschließenden Qualität der Datenerhebung und -auswertung. Allerdings ist für die Auswertung der gewonnenen Daten zwingend festzulegen, dass eine verschobene Hypothesengrenze von 0,2 bis 0,5 in Abhängigkeit der Qualität der Datenerhebung und -auswertung berücksichtigt wird. Der G-BA weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass es grundsätzlich nicht als sinnvoll erachtet wird, für die Fallzahlplanung und die spätere Auswertung eine unterschiedliche verschobene Hypothesengrenze zu definieren.

Darüber hinaus ergibt sich die Aussagekraft der im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten durch die Qualität der Daten im Einzelfall, beispielweise durch das Wissen über relevante Confounder. Im Studienprotokoll und SAP ist daher ein Abschnitt zu ergänzen, welcher die Ergebnisinterpretation der Daten unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Studiendesigns und unter Verwendung einer entsprechenden verschobenen Hypothesengrenze (im Bereich zwischen 0,2 bis 0,5) thematisiert.

l) Auswertung der Daten: Propensity-Score(PS)-Verfahren

Der pharmazeutische Unternehmer plant ein optimales PS-Matching im Verhältnis 2:1 ohne Zurücklegen mit einem Caliper-Abstand von 0,25 der gepoolten Standardabweichung des Logit der PS.

Zur Bewertung der Überlappung finden sich lediglich Angaben zur visuellen Untersuchung der PS-Histogramme, aber keine Angaben zu den Kriterien für die Bewertung, ob eine ausreichende bzw. nicht ausreichende Überlappung vorliegt. Diese sind zu ergänzen.

Der pharmazeutische Unternehmer definiert in den Studienunterlagen einen Wert der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) von $< 0,25$ für eine ausreichende Balanciertheit. Dies stellt das schwächste Kriterium für eine ausreichende Balanciertheit dar. Die konkret erzielten SMD sind bei der Interpretation der Ergebnisse auf Basis einer verschobenen Hypothesengrenze entsprechend zu berücksichtigen.

Es fehlen weiterführende Angaben, welche Methoden zur Anwendung kommen sollen, sofern keine ausreichende Überlappung und Balanciertheit mit der initial festgelegten Methode erreicht werden kann, und unter welchen Bedingungen jeweils welche alternative Methoden gewählt wird. Der Entscheidungsalgorithmus zur Anpassung des PS-Verfahrens bei fehlender Überlappung und Balanciertheit ist im SAP zu ergänzen. Darüber hinaus ist zu ergänzen, welche Konsequenz gezogen wird, sofern kein PS-Verfahren gefunden werden kann, welches zu einer ausreichenden Überlappung und Balanciertheit führt. In der Regel sollte in diesen Fällen die Fragestellung überdacht werden. Die Konsequenzen eines ggf. daraus resultierend durchgeführten naiven Vergleichs ohne Adjustierung für die Ergebnisinterpretation sind im SAP zu adressieren.

Nach erfolgreicher Anwendung eines PS-Verfahrens sollte sorgfältig geprüft werden, ob die aus dem PS-Verfahren resultierende Patientenpopulation der ursprünglichen Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in ausreichendem Ausmaß entspricht. Sollte dies nicht der Fall sein, ist zu beschreiben, auf welche Teilpopulation der ursprünglichen Zielpopulation sich die aus dem PS-Verfahren resultierenden Analysen beziehen. Insbesondere beim PS-Matching werden erwartungsgemäß Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, im Rahmen der Analyse ausgeschlossen. Daher ist die Erforderlichkeit einer detaillierten Beschreibung der Patientenpopulation, welche sich aus der Anwendung des jeweiligen PS-Verfahrens ergibt, einschließlich der Erforderlichkeit eines Abgleichs dieser Patientenpopulation mit der ursprünglichen Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im SAP zwingend zu ergänzen.

m) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Während im Studienprotokoll detailliert Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten beschrieben sind, werden im SAP lediglich rudimentäre Angaben gemacht.

Der pharmazeutische Unternehmer plant fehlende Confounderdaten mittels multipler Imputation zu ersetzen, sofern weniger als 30 % fehlende Werte vorliegen. Dagegen plant der pharmazeutische Unternehmer Confounder mit mehr als 30 % fehlenden Werten nicht bei der Adjustierung zu beachten. Dies ist nicht sachgerecht, da ein relevanter Confounder seinen Stellenwert nicht dadurch verliert, dass zu diesem keine ausreichenden Daten im Datensatz vorhanden sind. Diese Festlegung im SAP ist daher zu streichen. Stattdessen ist vom pharmazeutischen Unternehmer zu ergänzen wie mit dem Informationsverlust bei fehlenden Werten zu Confoundern im Rahmen der Auswertung umgegangen wird, als auch unter welchen Voraussetzungen eine Adjustierung für Confounder überhaupt noch sinnvoll ist. Zur Sicherstellung der Verwertbarkeit der Daten

der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind besondere Anstrengungen zu unternehmen, um fehlende Daten zu Confoundern zu vermeiden.

Eine sinnvolle Ersetzungsstrategie für fehlende Monatsangaben existiert nicht. Die geplante Ersetzung des Monats führt potentiell zu erheblichen Verzerrungen. Daher ist die im SAP festgelegte Ersetzungsstrategie des Monats zu streichen. Stattdessen ist zu ergänzen, welche Anstrengungen zur Vermeidung fehlender Werte bei Datumsangaben unternommen werden.

Sofern erforderlich, empfiehlt der G-BA eine mögliche Ersetzung des Monats im Rahmen von Sensitivitätsanalysen unter Einbeziehung unterschiedlicher Ersetzungsstrategien im Studienprotokoll bzw. statistischen Analyseplan festzulegen.

Zu fehlenden Daten für die Endpunkte wird lediglich beschrieben, dass fehlende Daten nicht ersetzt werden, da es sich um Routinedaten ohne verpflichtendes Follow-up handelt. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht erachtet, da dies zu Informationsverlusten und relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führen kann. Entsprechend sind sinnvolle Ersetzungsstrategien zu Endpunkten im SAP zu ergänzen. Weiterhin sind entsprechende Maßnahmen zu beschreiben, mit denen der Anteil fehlender Werte zu Endpunkten minimiert werden soll.

Sofern zur Vermeidung fehlender Werte zu den einzelnen adressierten Aspekten weitere als die bisher festgelegten Maßnahmen erforderlich sind, sind diese in den Studienunterlagen entsprechend festzulegen.

n) Auswertung der Daten: EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-NHL-HG29

Für die Nutzenbewertung ist bezogen auf die EORTC-Fragebögen ausschließlich eine Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 10 Punkten relevant.

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.

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

o) Fragestellung gemäß PICO: EORTC-QLQ-C30

Die Skala „Financial difficulties“ bildet kein Symptom im eigentlichen Sinne ab und wird bei der Nutzenbewertung regelhaft nicht herangezogen. Daher kann auf eine Erhebung dieser Skala im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung verzichtet werden.

p) Fragestellung gemäß PICO: weitere UE-Endpunkte

Im Rahmen der Nutzenbewertung erfolgt keine Betrachtung von UEs, bei denen nach Einschätzung der Studienärztin bzw. des Studienarztes das jeweilige UE auf die

Behandlung zurückzuführen ist. Daher kann auf die Erhebung und Auswertung eines solchen UE-Endpunktes im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung verzichtet werden.

q) Datenquelle: Vollständigkeit der Daten

Im Studienprotokoll wird vom pharmazeutischen Unternehmer an mehreren Stellen die Vollständigkeit der Datenerhebung relativiert. Dies wird im Studienprotokoll maßgeblich auf die Datenerhebung bezogen, welche außerhalb der Brexucabtagen-Autoleucel durchführenden Zentren stattfindet.

Diesbezüglich ist anzumerken, dass für Brexucabtagen-Autoleucel in der vorliegenden Indikation am 21. Juli 2022 die Beschränkung der Versorgungsbefugnis beschlossen wurde. Wie in den Tragenden Gründen zum entsprechenden Beschluss klargestellt, haben die befugten Leistungserbringer auf eine möglichst vollständige Datenübermittlung hinzuwirken. Darüber hinaus liegt es im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers entsprechende Maßnahmen zu ergreifen, um eine valide anwendungsbegleitende Datenerhebung sowie die Auswertung der erhobenen Daten umzusetzen und eine entsprechende Quantifizierung des Zusatznutzens im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung zu ermöglichen.

Daher empfiehlt der G-BA die entsprechenden Aussagen im Studienprotokoll zu überarbeiten. Sofern angezeigt, sollte der pharmazeutische Unternehmer weitere Maßnahmen definieren und beschreiben, welche zur Sicherstellung der Vollständigkeit und Qualität der Datenerhebung sowohl in den Brexucabtagen-Autoleucel durchführenden Zentren als auch außerhalb der Brexucabtagen-Autoleucel durchführenden Zentren erforderlich sind.

r) Datenquelle: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz

Zur Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz wird empfohlen die Vorgabe, dass alle Abstracts, Poster und Publikationen vom pharmazeutischen Unternehmer freigegeben werden müssen, zu streichen.

s) Auswertung der Daten: Auswertung der PRO-Endpunkte

Derzeit plant der pharmazeutische Unternehmer die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der PRO-Endpunkte. Bei relevant unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen ist für die Nutzenbewertung die Zeit bis zur erstmaligen Veränderung die einzig sinnvoll interpretierbare Responderauswertung. Gemäß dem Studienprotokoll ist im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung jedoch kein vorzeitiges Beobachtungsende geplant. Der pharmazeutische Unternehmer könnte daher auch in Betracht ziehen zusätzlich eine Operationalisierung zu definieren, welche die Folgerhebungen auch nach der erstmaligen Verschlechterung berücksichtigt, beispielsweise in Form einer einmalig oder zweimalig bestätigten Verschlechterung.

Als Sensitivitätsanalysen sind für jeden Erhebungszeitpunkt Vergleiche der mittleren Veränderung gegenüber Baseline vorgesehen. Der G-BA empfiehlt im Rahmen der Sensitivitätsanalysen auch Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten für jeden Erhebungszeitpunkt festzulegen.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 13. April 2023 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.

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 21. Juli 2022 umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA 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 16. März 2023 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 1.0; 21. Dezember 2022) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0; 21. Dezember 2022) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	13. Februar 2023 2. März 2023	Beratung zum Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP)
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Beratung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken