

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

Vom 20. Juli 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.....	6
3.	Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	6
4.	Verfahrensablauf	6

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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen Autoleucel) gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen. Durch die klarstellenden Regelungen des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsgesetz (ALBVVG) ergeben sich keine Änderungen im Hinblick auf die im Forderungsbeschluss bestimmten Komparatoren.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende 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. 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 statistischen Analyseplan (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. Die überarbeiteten Entwürfe für ein Studienprotokoll und einen SAP wurden vom G-BA unter Einbindung des IQWiG geprüft.

Auf Basis dieser Prüfung ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, 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 anzusehen ist, dass weitere für erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden. Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss werden die weiteren für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 2.0, 13. April 2023) und dem Statistischen Analyseplan (SAP; Version 2.0, 13. April 2023) festgelegt und begründet.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

a) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt in Abschnitt 2.2.3.1 des Studienprotokolls, dass zur Erhöhung der Responserate der patientenberichteten Endpunkte derzeit diskutiert wird, ob die Patientin bzw. der Patient vor Einreichung des Fragebogens einen Telefonanruf erhält, in dem das Verfahren zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte mündlich erläutert wird. Für die finale Überprüfung des Studienprotokolls und SAP muss der Prozess der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte final festgelegt sein. Es ist daher zu definieren, ob der oben beschriebene Telefonanruf bei der Patientin bzw. dem Patienten durchgeführt wird oder nicht. Zudem sind alle weiteren erforderlichen Maßnahmen bezogen auf den Prozess zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte final festzulegen.

b) Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte

Im Vergleich zur Version 1.0 des Studienprotokolls wurden die Angaben zu dem Toleranzfenster für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte von Monaten in Tage geändert. Dabei wurden die Toleranzfenster jedoch auch deutlich erweitert. Beispielsweise wurde für den Erhebungszeitpunkt einen Monat nach Studienbeginn das Zeitfenster von 1 Monat \pm 3 Tage auf Tag 31 (Tag 28 bis Tag 61) ausgeweitet. Das Toleranzfenster von Erhebungszeitpunkt Monat 3 (jetzt Tag 92) beginnt an Tag 62. Die erweiterten Zeitfenster sind aus Sicht des G-BA nicht sachgerecht. Daher sind 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 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)

Bei den im Studienprotokoll (Tabelle 6 und Abschnitt 2.2.4.5) und im SAP (Abschnitt 8.5.3.1) definierten spezifischen UE fehlt als Bestandteil der neurologischen Ereignisse das Ereignis Enzephalopathie. Dieses ist zu ergänzen.

Im Studienprotokoll wird beschrieben, dass für diejenigen der benannten spezifischen UE, für die es im CTCAE-Katalog eine spezifische Definition für den Schweregrad gibt, das spezifische Kriterium für einen CTCAE-Grad ≥ 3 erhoben werden soll. Für diejenigen der spezifischen UE, für die es keine solche spezifische Definition für den Schweregrad gibt, soll erhoben werden, ob das Kriterium „deutliche Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens“ erfüllt ist. Die in Tabelle 6 des Studienprotokolls dargestellte Art der Erhebung sieht somit keine separate Erhebung dahingehend vor, ob es sich um ein Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 handelt oder ob das Ereignis das Kriterium „deutliche Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens“ erfüllt. Dies entspricht nicht vollständig dem vom G-BA im Feststellungsbeschluss vom 16. März 2023 formulierten erforderlichen Anpassungsbedarf, im Kontext der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird jedoch die aggregierte Erhebung vom G-BA als ausreichend bewertet. Um eine sachgerechte Datenerhebung sicherzustellen, sieht der G-BA es allerdings als erforderlich an, dass den Prüfärztinnen und Prüfärzten entsprechende 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. Dies ist entsprechend im Studienprotokoll festzulegen.

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

Die in Abschnitt 2.2.4 des Studienprotokolls und Abschnitt 8.5.3.1 des SAP aufgeführte Definition der schweren spezifischen UE impliziert, dass ein schweres spezifisches UE allein über das Kriterium „deutliche Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens“ definiert ist. Dies wird nicht als sachgerecht erachtet, da die Anforderung des G-BA lautet „[...] inklusive spezifischer UE, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens führen bzw. mit CTCAE-Grad ≥ 3 “. Es ist daher eine Definition zu hinterlegen, die 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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Studienprotokoll vorgenommene Auswahl der Länder für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ist nicht abschließend nachvollziehbar. Im Studienprotokoll sind keine Angaben dazu vorhanden, welche genauen Kriterien für die Einschätzung eines hinreichend ähnlichen Versorgungsstandards zugrunde gelegt werden. Dies ist klarzustellen. Es ist daher auch nicht nachvollziehbar, aus welchen Gründen bezogen auf die Kriterien für einen hinreichend ähnlichen Versorgungsstandard mit dem EMCL-Register kollaborierende Zentren nicht in die anwendungsbegleitende Datenerhebung einbezogen werden. Eine entsprechende Begründung ist im Studienprotokoll zu hinterlegen.

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Studienprotokoll, dass die Suche nach geeigneten Zentren für die anwendungsbegleitende Datenerhebung noch nicht abgeschlossen und beispielsweise die Teilnahme des Zentrums in den Niederlanden noch in Diskussion ist. 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

Innerhalb des Studienprotokolls sind die Ausprägungen des Confounders Morphologie nicht konsistent mit den in Tabelle 5 genannten Ausprägungen für das zu Baseline erhobene Merkmal Morphologie. Für den Confounder Morphologie definiert der pharmazeutische Unternehmer die Ausprägungen klassisch, blastoid, pleomorph, CLL-ähnlich und unbekannt. Zu Baseline soll für die Morphologie hingegen die Ausprägungen klassisch, blastoid, pleomorph, unbekannt und andere erhoben werden. Dies muss angeglichen werden.

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

Es finden sich keine Angaben dazu, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren. Dies muss ergänzt werden.

Die Beschränkung auf „Complete Case Datasets“ im Falle zu vieler fehlender Werte ohne weitere Einordnung ist nicht sachgerecht. Es ist daher im SAP 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.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA zur finalen Überprüfung bis zum 17. August 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. Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung beginnt am 21. August 2023.

4. Verfahrensablauf

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und an Auswertungen für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen gemäß den Angaben im Beschluss vom 21. Juli 2022 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 20. Juli 2023 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 2.0; 13. April 2023) und des statistischen Analyseplans (Version 2.0; 13. April 2023) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	1. Juni 2023 19. Juni 2023 6. Juli 2023	Beratung zum Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP)
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Beratung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP
Plenum	20. Juli 2023	Beschlussfassung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken