

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) – Finale Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 16. November 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.....	5
3.	Verfahrensablauf	5

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.

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. 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. 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 statistischen Analyseplan (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. Die überarbeiteten Studienunterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des IQWiG geprüft.

Auf Basis dieser Prüfung ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass die im Feststellungsbeschluss vom 20. Juli 2023 weiterhin für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan in der vorgelegten, überarbeiteten Version des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans nicht vollständig umgesetzt wurden, weshalb diesbezüglich weiterhin Anpassungsbedarf besteht.

Darüber hinaus besteht Anpassungsbedarf im Hinblick auf den am 16. November 2023 getroffenen Beschlusses zur Änderung der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu Brexucabtagen Autoleucel in der Indikation rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom.

Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss werden die für erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll (Version 3.0, 16. August 2023) und dem Statistischen Analyseplan (SAP; Version 3.0, 16. August 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

Bezüglich des geplanten Vorgehens inklusive des zeitlichen Ablaufs zur Nachverfolgung von Patientinnen und Patienten für die Erhebung patientenberichteter Endpunkte, die ihren Fragebogen nicht rechtzeitig an die Vertrauensstelle zurückgesendet haben, erschließt sich nicht, warum für die Folgeerhebungen der patientenberichteten Endpunkte längere Zeitabstände gewählt werden. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und ist entsprechend der Angaben zur Baselineerhebung anzupassen.

Für die Baselineerhebung ist als 5. Schritt beschrieben, dass der Tag des Eingangs des Fragebogens bei der Vertrauensstelle dokumentiert wird. Für die Erhebungszeitpunkte ab Monat 12 ist dieser Schritt als „day x + 90 days“ beschrieben. Diese Angabe ist nicht plausibel und richtigzustellen.

Die Beibehaltung der breiten Toleranzfenster für die einzelnen Zeitpunkte der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte ist nicht sachgerecht. Zeitlich differenzielle Rückläufe zwischen den Studienarmen können zur Verzerrung der Ergebnisse führen. Je größer die Toleranzfenster werden, desto größer ist auch das Risiko dieser Verzerrung. Zu späteren Erhebungszeitpunkten (Monat 12, 24 und 36) betragen die Toleranzfenster über 6 Monate. Dieses Vorgehen ist nicht angemessen und auch nicht ausreichend mit der Möglichkeit der Erhöhung der Responserate begründet. Die Toleranzfenster sind entsprechend der Tabelle 2 der Version 1.0 des Studienprotokolls zu hinterlegen.

b) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Daten

Für eine Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Basis der Complete Cases auf die Ausgangspopulation ist die vergleichende Beschreibung der beiden Populationen notwendig. Diese Beschreibung plant der pharmazeutische Unternehmer darzustellen. Zu der geforderten umfassenden Begründung (u.a. Notwendigkeit, Ausgestaltung) äußert sich der pharmazeutische Unternehmer allerdings nicht. Es ist eine umfassende Begründung für die Anwendung eines Complete Case Datasets zu ergänzen.

c) Fragestellung gemäß PICO: Komparator

Mit dem Beschluss des G-BA vom 16. November 2023 zur Änderung der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu Brexucabtagen Autoleucel in der Indikation rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom wurde der Komparator der anwendungsbegleitenden Datenerhebung angepasst. Der Wirkstoff Venetoclax wurde als geeignete Therapieoption im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt sowie die Therapieoption R-CHOP/R-DHAP aus den als geeignet erachteten Therapieoptionen gestrichen. Diese Anpassung wurde aufgrund der Weiterentwicklung im allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als sachgerecht und notwendig erachtet (zur Begründung siehe Tragende Gründe zum Änderungsbeschluss vom 16. November 2023).

In den Studienunterlagen ist daher für den Komparator der anwendungsbegleitenden Datenerhebung der Wirkstoff Venetoclax zu ergänzen und die Therapieoption R-CHOP/R-DHAP zu streichen.

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, insbesondere zu den patientenberichteten Endpunkten, 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:

d) Studiendesign: Rekrutierung der Studienpopulation

Für die Einschätzung, dass für Zentren in den Ländern Kroatien und Irland Unsicherheiten hinsichtlich eines im Vergleich zu Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgungsstandards bestehen, legt der pharmazeutische Unternehmer keine weitergehende Begründung vor. Dies ist somit nicht abschließend nachvollziehbar. Da ausländische Zentren insbesondere der Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für den Vergleichsarm dienen, können Unterschiede im Versorgungsstandard zwar zu einem

„Selection Bias“ führen. Dies ließe sich aber durch Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Zentren aus einzelnen Ländern adressieren. Es wird daher empfohlen, sofern ein Einschluss der Zentren aus Kroatien und Irland in die anwendungsbegleitende Datenerhebung nicht erfolgt, die Begründung zum Ausschluss dieser Zentren in den Studienunterlagen klarzustellen.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA zur ersten Zwischenanalyse bis zum 21. Februar 2025 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.

Änderungen an dem statistischen Analyseplan und dem Studienprotokoll, welche durch den pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur finalen Überprüfung vorgenommen werden, sind in einem separaten Addendum zum Studienprotokoll bzw. SAP zu hinterlegen.

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, zuletzt geändert mit Beschluss vom 16. März 2023, umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA das überarbeitete Studienprotokoll sowie den überarbeiteten 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. November 2023 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 3.0; 16. August 2023) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0; 16. August 2023) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 16. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken