

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0)

4. Addendum zum Projekt A21-130

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-89

Version: 1.0

Stand: 05.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1648

DOI: 10.60584/A23-89

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0) – 4. Addendum zum Projekt A21-130

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.08.2023

Interne Projektnummer

A23-89

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-89>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 4. Addendum zum Projekt A21-130 [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-89>.

Schlagwörter

Brexucabtagen Autoleucel, Lymphom – Mantelzell, Register, Nutzenbewertung, Forschungsdesign, Peer Review – Forschung

Keywords

Brexucabtagene Autoleucel, Lymphoma – Mantle Cell, Registries, Benefit Assessment, Research Design, Peer Review – Research

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Volker Vervölgyi
- Ulrike Seay
- Guido Skipka

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Brexucabtagen Autoleucel	2
2.1 Anmerkungen zum Studienprotokoll und SAP	2
2.1.1 Fragestellung gemäß Patient, Intervention, Comparator, Outcome (PICO): Outcome, patientenberichtete Endpunkte (PRO).....	2
2.1.2 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, spezifische unerwünschte Ereignisse (UE)	3
2.1.3 Studiendesign: Rekrutierung der Studienpopulation.....	4
2.1.4 Datenquelle: Confounder	5
2.1.5 Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren	6
2.1.6 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Daten	6
3 Literatur	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMCL-R	Europäisches Mantelzelllymphom-Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICAN	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
PRO	patientenberichtete Endpunkte
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SP	Studienprotokoll
UE	unerwünschte Ereignisse

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.08.2023 mit der Prüfung des Studienprotokolls (SP) und des statistischen Analyseplans (SAP) (jeweils Version 3.0) zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zu Brexucabtagen Autoleucel beauftragt.

In seiner Sitzung am 21.07.2022 hat der G-BA beschlossen, eine AbD und Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel in der Indikation „rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom“ zu fordern [1,2]. Dem Beschluss liegt unter anderem das vom IQWiG erstellte Konzept für eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel zugrunde (Rapid Report A21-130 vom 31.03.2022 [3]).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum SP und SAP (jeweils Version 1.0) [4,5] hat der G-BA dem IQWiG mit dem Auftrag übermittelt, zu prüfen, ob die Anforderungen des G-BA umgesetzt wurden. Neben dem G-BA-Beschluss zu Brexucabtagen Autoleucel sollen die Inhalte der diesbezüglichen Beratung des pU zur Studienplanung der AbD berücksichtigt werden (Beratungsanforderung 2022-B-219 [6]).

Auf Basis der Ergebnisse dieser Prüfung (Addendum A22-136 zum Rapid Report A21-130 [7]) hat der G-BA mit Beschluss vom 16.03.2023 [8,9] formuliert, bei welchen Angaben im vorgelegten SP und SAP Anpassungsbedarf besteht. Der pU hat am 13.04.2023 überarbeitete Unterlagen beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat dem IQWiG diese Unterlagen am 14.04.2023 mit dem Auftrag zur Prüfung übermittelt.

Basierend auf dieser Prüfung (Addendum A23-33 [10]) hat der G-BA mit Beschluss vom 20.07.2023 festgestellt, dass die Verpflichtung des pU, vorab der Durchführung der AbD ein SP sowie einen SAP zu erstellen, unter der Auflage weiterer Anpassungen als erfüllt angesehen wird [11,12]. Die notwendigen Anpassungen wurden im Beschluss des G-BA vom 20.07.2023 aufgeführt. Der pU hat am 17.08.2023 eine 3. Version des SP und SAP beim G-BA eingereicht [13,14]. Der G-BA hat dem IQWiG diese Unterlagen am 18.08.2023 übermittelt und das IQWiG mit der Prüfung der Unterlagen beauftragt.

Gegenstand des vorliegenden Addendums ist die Prüfung, ob die im Beschluss des G-BA vom 20.07.2023 beschriebenen Anforderungen in der am 17.08.2023 übermittelten Version 3.0 des SP und SAP [13,14] vollständig umgesetzt wurden.

2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Brexucabtagen Autoleucel

2.1 Anmerkungen zum Studienprotokoll und SAP

2.1.1 Fragestellung gemäß Patient, Intervention, Comparator, Outcome (PICO): Outcome, patientenberichtete Endpunkte (PRO)

Auflage des G-BA

In Abschnitt 2.2.3.1 des SP ist final festzulegen, welcher Prozess für die Erhöhung der Responserate bei der Erhebung patientenberichteter Endpunkte durchgeführt wird.

Die Änderungen in der Tabelle „Procedure for the Collection of HRQoL using Patient Questionnaires“ in Abschnitt 2.2.3.3 des SP (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 SP zu hinterlegen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Um eine Erhöhung der Responserate bei der Erhebung von PROs zu erreichen, plant der pU die Nachverfolgung derjenigen Patientinnen und Patienten die ihren Fragebogen nicht rechtzeitig an die Vertrauensstelle zurückgesendet haben. Am Beispiel der Baselineerhebung beschreibt er ausführlich den Ablauf der Nachverfolgung inklusive der Zeitabstände für die Kontaktierung dieser Patientinnen und Patienten. Für die Zeitpunkte der Folgeerhebungen soll nach dem gleichen Ablauf vorgegangen werden mit der Abweichung, dass die Zeitabstände für die Kontaktierung ab Monat 12 deutlich erweitert werden. So findet eine telefonische Kontaktaufnahme erst 61 bis 80 Tage nach der initialen Versendung des Fragebogens statt, während dies zur Baselineerhebung bereits nach 22 bis 27 Tagen erfolgen soll.

Die Toleranzfenster für die PRO-Erhebung hat der pU in Version 3.0 des SP nicht rückgängig gemacht und entsprechend der Version 1.0 angepasst. Vielmehr entsprechen die Toleranzfenster nach wie vor denen der Version 2.0 des SP. Der pU begründet dieses Vorgehen in einer Fußnote zur Tabelle 3 (entspricht Tabelle 2 in Version 1.0) des SP damit, dass dies der Erhöhung der Responseraten dient.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das geplante Vorgehen inklusive des zeitlichen Ablaufs zur Nachverfolgung von Patientinnen und Patienten für die PRO-Erhebung, die ihren Fragebogen nicht rechtzeitig an die Vertrauensstelle zurückgesendet haben, zur Baselineerhebung ist sachgerecht. Es erschließt sich allerdings nicht, warum für die Folgeerhebungen längere Zeitabstände gewählt werden. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und sollte entsprechend der Angaben zur Baselineerhebung angepasst werden.

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.

Auch die Beibehaltung der breiten Toleranzfenster für die einzelnen Zeitpunkte der PRO-Erhebung ist, wie bereits in dem Addendum A23-33 beschrieben, 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 daher nicht angemessen und auch nicht ausreichend mit der Möglichkeit der Erhöhung der Responserate begründet. Die Breite der Toleranzfenster sollte, wie im Feststellungsbeschluss des G-BA beschrieben, rückgängig gemacht werden und entsprechend der Version 1.0 des SP formuliert werden.

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

Auflage des G-BA

Im SP (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 SP 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 Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grade ≥ 3 definiert sind.

Bei den spezifischen UE mit Angabe des Schweregrads ist in der Tabelle in Abschnitt 2.2.4 des SP 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 SP 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat nicht allein die Enzephalopathie als spezifisches UE innerhalb der neurologischen Ereignisse ergänzt, sondern insgesamt die neurologischen Ereignisse spezifiziert, die gemäß Angaben des pU einerseits Ausprägungen eines Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICAN) als auch neurologische Ereignisse umfassen, die im Kontrollarm erwartet werden:

- Enzephalopathie

- Tremor
- Kognitive Störung
- Delirium
- Dysphasie
- Somnolenz
- Lethargie
- Agitiertheit
- Konzentrationsbeeinträchtigung
- Krampfanfall
- Dysarthrie
- Periphere Neuropathie

Der pU hat im SP einen Appendix 2 eingefügt, in dem, soweit verfügbar, die Definitionen für die CTCAE-Grade 3 bis 5 der spezifischen UEs entsprechend der Version 5.0 des CTCAE-Kataloges [15] dargestellt sind.

In der Tabelle in Abschnitt 2.2.4 des SP hat der pU klargestellt, dass der Schweregrad der spezifischen UEs anhand der CTCAE-Kriterien bestimmt wird.

In Abschnitt 2.2.4 hat der pU die Definition für schwere spezifische UEs dahin gehend angepasst, dass sie über eine „deutliche Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens“ oder mit CTCAE-Grad ≥ 3 definiert ist.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht.

2.1.3 Studiendesign: Rekrutierung der Studienpopulation

Auflage des G-BA

Es ist im SP klarzustellen, welche Kriterien für die Einschätzung eines hinreichend ähnlichen Versorgungsstandards für die Auswahl der teilnehmenden Zentren zugrunde gelegt werden. Zudem ist im SP eine Begründung zu hinterlegen, aus welchen Gründen mit dem Europäischen Mantelzelllymphom-Register (EMCL-R) 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 SP und SAP sind daher die final teilnehmenden Zentren im SP darzulegen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU beschreibt im SP, dass er für die Einschätzung eines hinreichend ähnlichen Versorgungsstandards Kriterien wie den gleichen Zugang zu bestimmten Arzneimitteln wie in Deutschland (bspw. gleiche Behandlungsoptionen, insbesondere für den Vergleichsarm, und Vorbehandlungen z. B. mit Ibrutinib) sowie Zugang zu Patientenversorgung (Behandlung durch erfahrende Hämatonkologinnen und Hämatonkologen und in spezialisierten Zentren) zugrunde legt. Diese Kriterien sieht der pU größtenteils für die Länder Österreich, Italien, die Niederlande, Polen, Portugal und Spanien gegeben. Für die Länder Kroatien und Irland bestehen aus Sicht des pU dahin gehend Unsicherheiten. Da nur wenige Patientinnen und Patienten aus diesen Ländern für die AbD zu erwarten seien, wurde entschieden, Zentren aus diesen Ländern zur Sicherheit nicht einzuschließen, um das Risiko einer Verzerrung aufgrund von Selection Bias auszuschließen.

Im SP hat der pU einen Anhang der an der AbD teilnehmenden Zentren ergänzt. Er beschreibt zudem, dass in dem Fall, dass weitere Zentren für die Datenerhebung in Betracht kommen, der Einschluss nur nach Absprache mit dem G-BA und entweder durch ein Addendum des betreffenden Anhangs im SP oder gemäß den vom G-BA festgeschriebenen Anforderungen erfolgen soll.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Klarstellungen und Ergänzungen durch den pU sind größtenteils sachgerecht. 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 pU keine weitergehende Begründung vor. Dies ist somit nicht abschließend nachvollziehbar. Für die AbD ergibt sich daraus, sofern die Versorgungsstandards in diesen Ländern hinreichend ähnlich zu Deutschland sind, die Konsequenz, dass insbesondere für den Vergleichsarm eine geringere Patientenzahl erreichbar ist. 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.

2.1.4 Datenquelle: Confounder

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die vom G-BA geforderten Anpassungen wurden dahin gehend umgesetzt, dass die Ausprägung „CLL like“ des Confounders Krankheitsmorphologie in Abschnitt 6.6 des SP und Abschnitt 8.2.1 des SAP durch „unknown“ ersetzt wurde. Die Ausprägungen dieses Confounders sind somit innerhalb des SP und SAP konsistent.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

2.1.5 Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren**Auflage des G-BA**

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“.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der Abschnitt 8.2.2 des SAP wurde vom pU korrigiert bzw. ergänzt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

2.1.6 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Daten**Auflage des G-BA**

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In Abschnitt 8 des SP ergänzt der pU, das im Rahmen der Source Data Verification nun auch Datumsangaben geprüft werden.

Der pU ergänzt in den Abschnitten 8.2.1 und 8.2.3 des SAP, im Falle von Analysen auf Basis der Complete Case Datasets, die Population der Complete Cases mit der Ausgangspopulation zu vergleichen und diesen Vergleich darzustellen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Aufnahme der Datumsangaben in die Source Data Verification ist sachgerecht.

Für eine Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Basis des Complete Cases auf die Ausgangspopulation ist die vergleichende Beschreibung der beiden Populationen notwendig. Diese Beschreibung plant der pU darzustellen. Zu der geforderten umfassenden Begründung (Notwendigkeit, Ausgestaltung) äußert sich der pU allerdings nicht. Dies sollte ergänzt werden.

3 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5540/2022-07-21_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_AbD-008_Forderung_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8672/2022-07-21_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_AbD-008_Forderung_TrG.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-130_anwendungsbegleitende-datenerhebung-brexucabtagen-autoleucel_rapid-report_v1-0.pdf.
4. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Kite Pharma. Statistical Analysis Plan V1.0 [unveröffentlicht]. 2022.
5. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Kite Pharma. Real world effectiveness and safety of brexucabtagene autoleucel versus patient-individual therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL) registry study mandated by the G-BA; Study Project Plan Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-219 [unveröffentlicht]. 2022.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel: Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0); 2. Addendum zum Projekt A21-130 [online]. 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-136_brexucabtagen-autoleucel_addendum-zum-projekt-a21-130_v1-0.pdf.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5911/2023-03-16_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Forderung_Aend_BAnz.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9341/2023-03-16_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Forderung_Aend_TrG.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel: Prüfung des Studienprotokolls (Version 2.0) und des statistischen Analyseplans (Version 2.0); 3. Addendum zum Projekt A21-130 [online]. 2023 [Zugriff: 31.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-33_brexucabtagen-autoleucel_addendum-zum-projekt-a21-130_v1-0.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6092/2023-07-20_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Ueberpruefung-SP-SAP-Start-AbD.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9659/2023-07-20_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Ueberpruefung-SP-SAP-Start-AbD_TrG.pdf.

13. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Kite Pharma. Real world effectiveness and safety of brexucabtagene autoleucel versus patient-individual therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL) registry study mandated by the G-BA; Study Project Plan Version 3.0 [unveröffentlicht]. 2023.
14. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Kite Pharma. Statistical Analysis Plan V3.0 [unveröffentlicht]. 2023.
15. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 5.0 [online]. 2017 [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.