

# 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3+ Zellen (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen-Autoleucel; rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom) folgendes beschlossen:

I. Es wird festgestellt, 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 statistischen Analyseplan unzureichend umgesetzt sind. Folgende für erforderlich erachtete Anpassungen sind an dem Studienprotokoll (Version 1.0 ; 21. Dezember 2022) und dem statistischen Analyseplan (Version 1.0; 21. Dezember 2022) vorzunehmen:

a) Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation; Einschlusskriterien

Im Studienprotokoll ist konkret festzulegen, wie die Anforderung „Angaben zu der Operationalisierung der Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen-Autoleucel“ im Rahmen der Einschlusskriterien umgesetzt wird. Patientinnen und Patienten, die nach Entscheidung des Tumorboards für eine Therapie mit Brexucabtagen-Autoleucel aufgrund erkrankungsbezogener Eigenschaften nicht geeignet sind, der Vergleichsgruppe zuzuordnen, ist nicht sachgerecht. Es sind konkrete Ausschlusskriterien für eine Therapie mit Brexucabtagen-Autoleucel bei der Umsetzung der oben genannten Anforderung zu benennen. Hierzu gehört zumindest eine Kontraindikation gegenüber Cyclophosphamid und Fludarabin aufgrund der zwingend erforderlichen Lymphodepletion vorab der Therapie mit Brexucabtagen-Autoleucel.

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

Im Studienprotokoll ist ein konsistentes Vorgehen bezüglich der Ergebnisübermittlung der jeweils erhobenen PRO-Endpunkte an die behandelnden Zentren dahingehend festzulegen, ob Informationen regelhaft nicht oder für beide Gruppen vollständig zur Verfügung gestellt werden.

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

Im Studienprotokoll ist eine gemeinsame Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE), die zum Tod führen und der UE, die zu einer Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern, festzulegen.

d) Fragestellung gemäß PICO: Outcome; spezifische UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$

Für die im Studienprotokoll genannten spezifischen unerwünschten Ereignisse ist, zusätzlich zu der Angabe des jeweiligen Schweregrades, das jeweilige in der CTCAE-Klassifikation genannte Kriterium für einen CTCAE-Grad 3 oder höher bzw. 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. Das vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Vorgehen zur Confounderauswahl wird vom G-BA als nicht sachgerecht erachtet. Der Abschnitt zur Identifikation und Festlegung der Confounder im Studienprotokoll bedarf daher einer Überarbeitung unter Berücksichtigung der in den Tragenden Gründen ausgeführten Aspekte.

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 anwendungsbegleitende Datenerhebung als auch der im Studienprotokoll bereits benannten Confounder, die Anforderungen des G-BA durch die Definition der folgenden Faktoren als relevante Confounder für die anwendungsbegleitende Datenerhebung umzusetzen:

- Alter
- Geschlecht
- ECOG-Status
- Komorbidität
- Krankheitsstadium
- Extranodale Erkrankung

- Befall des Knochenmarks
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- Leukozytenzahl
- Morphologie
- B-Symptome
- Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)
- Anzahl vorheriger Therapielinien
- Vorherige autologe Stammzelltransplantation
- Dauer der vorherigen Bruton-Tyrosin-Kinase(BTK)-Inhibitor-Behandlung
- Ansprechen auf die vorherige BTK-Inhibitor-Behandlung
- Ki-67
- TP53-Mutation

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

Eine eindeutige Variablenliste der Verlaufsdaten für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ist zu ergänzen. Zudem ist die Variablenliste für die Baseline-Daten zu finalisieren.

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

Es ist klarzustellen, welche konkreten Angaben bzw. Untersuchungen unter dem Begriff „assessments“ subsumiert werden. Für nicht anamnetische Angaben sind exakte Datumsangaben erforderlich. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist 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

Die im Studienprotokoll festgelegten Rekrutierungsmaßnahmen für die Behandlungsgruppen sind zur Vermeidung von Selektionseffekten anzugleichen. Hierbei sind für beide Behandlungsgruppen Maßnahmen zu definieren, die zu einer aktiven Rekrutierung sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene führen.

- i) Studiendesign: Rekrutierung der Studienpopulation

Die Einbindung der Länder bzw. Zentren außerhalb Deutschlands ist vor Beginn der Datenerhebung zu klären und im Studienprotokoll zu beschreiben.

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

Im Studienprotokoll und SAP sind Angaben zu ergänzen, um die Anforderung einer Überprüfung der Fallzahlschätzung im Rahmen der ersten Zwischenanalyse auf Basis des Endpunktes Mortalität sowie einer verschobenen Hypothesengrenze umzusetzen. Zudem sind im Studienprotokoll und SAP Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit zu ergänzen.

In den Studienunterlagen ist zudem festzulegen, dass jegliche Änderungen an der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und deren Auswertung mit dem G-BA abgestimmt werden müssen. Dies gilt insbesondere auch für eine mögliche Änderung der Fallzahlschätzung, den möglichen Abbruch der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als auch für das in den Studienunterlagen beschriebene Data Review Meeting (DRM) vor Datenbankschluss.

- k) Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze

Im Studienprotokoll und SAP ist unter Berücksichtigung des nicht randomisierten Studiendesigns festzulegen, dass für die Auswertung und Ergebnisinterpretation der Daten eine verschobene Hypothesengrenze von 0,2 bis 0,5 in Abhängigkeit der Qualität der Datenerhebung und -auswertung herangezogen wird.

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

Folgende Aspekte zum Propensity-Score Verfahren sind im SAP zu ergänzen:

- Kriterien, wann die visuelle Untersuchung der Propensity-Score-Histogramme zu einer ausreichenden Überlappung führt und wann nicht.
- Ein Entscheidungsalgorithmus zur Anpassung der Propensity-Score-Analyse bei fehlender Überlappung und Balanciertheit nach Anwendung des ersten Verfahrens. Hierbei ist konkret festzulegen, welche alternative Methode unter welchen Bedingungen jeweils gewählt wird.
- Welche Konsequenz sich ergibt, sofern kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann.
- Ausführungen zur Erforderlichkeit einer detaillierten Beschreibung der Patientenpopulation, welche sich aus der Anwendung des jeweiligen Propensity-Score-Verfahrens ergibt, einschließlich der Erforderlichkeit eines Abgleichs dieser Patientenpopulation mit der ursprünglichen Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.

- m) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Die Festlegung, dass ein Confounder mit mehr als 30 % fehlenden Daten bei der Adjustierung nicht zu beachten ist, ist nicht sachgerecht und aus dem SAP zu streichen.

Stattdessen ist vom pharmazeutischen Unternehmer im SAP zu beschreiben, welche Auswirkungen fehlende Daten zu Confoundern haben und auf welche Weise mit dem Informationsverlust im Rahmen der Auswertung umgegangen wird. Darüber hinaus ist zu beschreiben unter welchen Voraussetzungen der Versuch einer Adjustierung für Confounder überhaupt noch sinnvoll ist.

Die geplante Ersetzung des Monats führt potentiell zu erheblichen Verzerrungen und ist nicht sachgerecht. Diese Festlegung ist daher zu streichen. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist stattdessen zu ergänzen, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren.

Darüber hinaus sind im SAP sinnvolle Ersetzungsstrategien für fehlende Daten zu Endpunkten festzulegen sowie entsprechende Maßnahmen zu beschreiben, mit denen der Anteil fehlender Werte zu Endpunkten minimiert werden soll.

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

Für die Auswertung der EORTC-Fragebögen ist bezogen auf die Responderanalyse ausschließlich eine Responseschwelle von 10 Punkten zu betrachten. Die Auswertung zum Responsekriterium 15 Punkte ist daher aus dem SAP 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.

- II. Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 13. April 2023 vorzulegen.
- III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken