

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

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen	4
2.1.1	Fragestellung gemäß PICO-Schema.....	4
2.1.2	Art und Methodik der Datenerhebung	10
2.1.3	Dauer und Umfang der Datenerhebung.....	12
2.1.4	Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung.....	13
2.1.5	Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans.....	13
2.2	Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist.....	14
2.3	Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten.....	15
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf	15

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

Der Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen hat am 14. Dezember 2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15.03.2021.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen für die zugelassene Patientenpopulation;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation

Derzeit liegen für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen nur Daten ohne Vergleich gegenüber bestehenden Therapiealternativen mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von etwa zwei Jahren vor. Die im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorgelegten indirekten Vergleiche waren nicht geeignet Aussagen zum

Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen sowie die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, für die eine Behandlung mit Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen angezeigt ist.

Mit Beschluss vom 7. Oktober 2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 und 3 der VerfO durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten interventionellen und nicht-interventionellen Studien zu Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen hat ergeben, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten erhoben werden, da sich die aufgeführten Forderungen ausschließlich auf den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen beziehen. Aufgrund dessen stuft der G-BA die von der Zulassungsbehörde beauftragten Studien als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen Autoleucel) umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantellzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die gemäß Zulassung definierte Patientenpopulation erheben und auswerten.

Bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Aufgrund der spezifischen Voraussetzungen der Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel gegeben sein müssen, sollen die Kriterien für die Eignung für eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen angewendet werden.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) sind zu berücksichtigen.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren

patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

zu 1. Neben Brexucabtagen Autoleucel sind explizit für die Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms die Wirkstoffe Ibrutinib, Lenalidomid und Tamsirolimus zugelassen. Das Mantelzell-Lymphom wird den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Zur Therapie der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome zugelassen sind des Weiteren Bendamustin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Trofosfamid, Pixantron, Dexamethason, Prednison, Prednisolon, Vinblastin, Vincristin, Bleomycin, Etoposid, Ifosfamid, Mitoxantron und Methotrexat.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen die allogene Stammzelltransplantation, autologe Stammzelltransplantation und Strahlentherapie in Betracht.

zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V vor:

- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)
- Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016)
- Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Beschluss vom 5. August 2021)

Zudem liegen folgende Beschlüsse zu Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)- vor:

- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)
- Rituximab beim Mantelzell-Lymphom

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es lag eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) sowie der AkdÄ vor.

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist äußerst limitiert. Neben der Leitlinie der British Society for Haematology (BSH) liegt zudem die Leitlinie des National

Comprehensive Cancer Network (NCCN) vor. Aus den vorliegenden Leitlinien geht hervor, dass es für die Therapiesituation des rezidierten oder refraktären Mantzellymphoms nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen, keinen einheitlichen Behandlungsstandard gibt. Es wird in den Therapieempfehlungen auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche insbesondere das Ansprechen unter den vorangegangenen Therapien sowie den Allgemeinzustand (Alter, Komorbiditäten, Organfunktion) der Patientinnen und Patienten berücksichtigen soll.

Patientinnen und Patienten, welche einen guten Allgemeinzustand aufweisen und in der vorherigen Therapielinie eine lange Remission nach einer (Immun-)Chemotherapie hatten, können erneut mit einer (Immun-)Chemotherapie therapiert werden. Wird nicht mit einer (Immun-)Chemotherapie behandelt, kommen gemäß Leitlinien, der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ sowie der Einschätzung klinischer Experten beispielweise Substanzen wie Lenalidomid, Bortezomib, Temsirolimus als auch unter bestimmten Voraussetzungen eine erneute Behandlung mit Ibrutinib in Betracht. Eine autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation wird primär in der ersten bzw. zweiten Therapielinie durchgeführt. Für Patientinnen und Patienten, welche bislang keine Stammzelltransplantation erhalten haben, kann diese jedoch auch in der vorliegenden Therapiesituation bei gutem Ansprechen und einem entsprechenden Allgemeinzustand erwogen werden. Wurde zuvor eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt, sollte im Rezidiv bei entsprechender Eignung eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. Insgesamt wird somit eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation als geeigneter Komparator für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erachtet.

Einzelne Bestandteile der in Leitlinien empfohlenen Kombinationschemotherapien sind in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen. Hierzu zählen Cisplatin, Bortezomib, Fludarabin und Rituximab. Zudem ist Bortezomib nicht als Monotherapie und Bendamustin und Lenalidomid nur als Monotherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Fludarabin und Rituximab sind im Rahmen der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig.

Von den in den Leitlinien und klinischen Sachverständigen genannten Therapieoptionen werden im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- Bendamustin + Rituximab

- Bortezomib ± Rituximab
- Lenalidomid ± Rituximab
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)
- Ibrutinib
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) / R-DHAP (Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin)
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)
- Temsirolimus
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)
- R-Cb (Rituximab + Chlorambucil)

Im Anschluss an die Rituximab-haltigen Kombinationstherapien kann ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden.

In der vorliegenden NCCN-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ wird darüber hinaus spezifisch für die Therapiesituation nach Vortherapie mit einer Chemoimmuntherapie und einem BTK-Inhibitor der als Intervention bestimmte Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel bzw. eine CAR-T-Zelltherapie genannt. Da sich die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auf Brexucabtagen Autoleucel als Intervention bezieht, kann Brexucabtagen Autoleucel keinen geeigneten Komparator darstellen. Andere CAR-T-Zelltherapien sind für die vorliegende Indikation derzeit nicht zugelassen.

Entsprechend der genannten Ausführungen sollen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für die vorliegend geforderte Patientenpopulation Daten gegenüber einer patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation (SZT), erhoben werden. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als geeignet erachteten Komparatoren sind hierbei zu berücksichtigen.

Outcome

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Fragestellung befinden sich die Patientinnen und Patienten in einer späten Behandlungslinie und weisen eine fortgeschrittene Erkrankung auf. Ein wesentliches Therapieziel ist somit die Verlängerung der Überlebenszeit. Daher ist die Erhebung des Gesamtüberlebens im vorliegenden Anwendungsgebiet essentiell.

Vor dem Hintergrund der vorliegend stark vortherapierten Patientenpopulation wird der Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten ein hoher Stellenwert beigemessen. Auch seitens der Fachgesellschaften wurde die Erfassung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als relevant erachtet.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass für das Mantelzell-Lymphom keine validierten indikationsspezifischen Messinstrumente vorhanden sind und die Sensitivität generischer Instrumente vor dem Hintergrund des heterogenen Krankheitsverlaufs des Mantelzell-Lymphoms infrage zu stellen sei.

Aus Sicht des G-BA ist eine adäquate und ausreichend sensitive Erfassung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von validierten Messinstrumenten, welche spezifische Aspekte der Erkrankung des Mantelzell-Lymphoms mit hinreichender Annäherung abbilden, realisierbar. Hierbei wäre zu prüfen, inwieweit die Komplexität der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte durch eine Fokussierung auf die wesentlichen Faktoren der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Indikation möglichst gering gehalten werden kann.

Seitens der Registerbetreiber wurde klargestellt, dass die Erfassung patientenberichteter Daten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität den nicht-interventionellen Charakter der Datenerhebung nicht verändert und eine Umsetzbarkeit nicht ausgeschlossen ist.

Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte wird die Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom G-BA als grundsätzlich relevant erachtet.

Im konkret vorliegenden Fall wird jedoch berücksichtigt, dass bislang keines der identifizierten Register ohne umfängliche Anpassungen als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet ist und die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe gegebenenfalls eingeschränkt sind.

Auf Basis der vorliegenden Informationen ist unklar, in welchem Zeitraum die Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dem identifizierten Indikationsregister umgesetzt werden kann. Aufgrund der möglicherweise eingeschränkten Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe und der dadurch notwendigen zeitnahen Anpassung des Indikationsregisters können sich Limitation im Rahmen der Umsetzbarkeit ergeben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat sich bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans mit den erforderlichen Anpassungen an das identifizierte indikationsspezifische Register auseinanderzusetzen. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pharmazeutische Unternehmer darzulegen:

- ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an diese Anforderung möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann und
- inwiefern sich der notwendige Zeitraum für die Anpassung auf die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe auswirkt.

Der G-BA behält sich die Prüfung vor, ob nach Vorlage des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans im Rahmen einer Abwägungsentscheidung im konkret vorliegenden Fall von der Forderung der Erhebung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Abstand genommen wird, sofern die Anpassung des identifizierten Indikationsregister an diese Anforderung unverhältnismäßig wäre. In diese Abwägungsentscheidung wird auch einbezogen, dass das wesentliche Therapieziel in der vorliegenden weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), der schweren unerwünschten Ereignisse und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erhoben werden. Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse erfasst werden. Die spezifischen UEs sollten sowohl Brexucabtagen autoleucel als auch die Vergleichstherapien adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

In seiner schriftlichen Beteiligung erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass die Nebenwirkungen der Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel einer viel engmaschigeren Überwachung unterliegen als die anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet und somit ein unverzerrter Vergleich nicht umsetzbar sei. Gemäß den Ausführungen der klinischen Beteiligten im Fachaustausch wird eine valide Erfassung der Nebenwirkungen auch für die Therapieoptionen des bestimmten Komparators als möglich eingeschätzt. Die vorliegende Patientenpopulation umfasst schwerkranke Personen, welche insbesondere bei aktiver Erkrankung und auftretenden Nebenwirkungen regelhaft in der Behandlungseinrichtung vorstellig werden. Die vorgegebene engmaschige Überwachung der Nebenwirkungen zu Brexucabtagen Autoleucel bezieht sich ausschließlich auf die ersten Wochen nach Infusion und wird daher bezüglich einer Betrachtung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht als Hindernis angesehen. Spezifische Aspekte, die bei der Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen aufgrund eines unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils der Intervention und des Komparators möglicherweise zu berücksichtigen sind, können vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans adressiert werden. Insgesamt wird seitens des G-BA eine Erhebung der Nebenwirkungsendpunkte durch die sich aus der Versorgung ergebenden Beobachtungszeitpunkte für die Interventions- und Vergleichsgruppe ohne relevante Verzerrungseffekte, die die Interpretierbarkeit der Daten wesentlich einschränken, als umsetzbar erachtet.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist. Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen ist bislang keines der identifizierten Register ohne umfangreiche Anpassungen als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet. Mittelfristig kann das europäische indikationsspezifische EMCL-Register eine geeignete primäre Datenquelle darstellen. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes¹ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Erhebliche Steigerung des Dokumentationsziels mit Annäherung an die Vollzähligkeit
- Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Implementierung der Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Systematische Identifikation relevanter Confounder und Erweiterung des Datensatzes um bislang nicht erfasste, relevante Confounder
- Ergänzung der kontinuierlichen Maßnahmen zur Qualitätsprüfung der Daten um IT-gestützte Prüfungen und ein Query-System (systematische Klärung von Auffälligkeiten); Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z.B. 10 % der Datensätze

Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien und Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung im EMCL-Register umgesetzt werden können, ist das EMCL-Register als Primär-Register zu nutzen. Bezüglich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auf die Ausführungen unter Abschnitt 2.1.1. verwiesen.

Für Behandlungseinrichtungen, die den Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel anwenden, besteht gemäß Anlage I der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie die Verpflichtung personelle und strukturelle Voraussetzungen für den Anschluss an die Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) bzw. im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) vorzuhalten und Angaben zu Vortherapien, Nebenwirkungen, Art und Dauer des Ansprechens, Folgetherapien und Gesamtüberleben zu dokumentieren. Zudem müssen gemäß Auflagen der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) alle mit CAR-T-Zellen behandelte Personen im EBMT-Register registriert werden. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertung sollte daher geprüft werden, inwieweit die Daten aus anderen Registern zu Brexucabtagen Autoleucel (z.B. EBMT-Register) geeignet sind und in das verwendete indikationspezifische Register eingebunden werden können.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren wurde ausgeführt, dass Doppeldokumentationen zwischen den Registern vermieden werden sollten. Im Rahmen des Fachaustausches wurde seitens der Registerbetreiber ausgeführt, dass bereits kooperative Modelle entwickelt werden. Daher sieht der G-BA eine weitgehende Redundanzvermeidung der Dokumentation in den Registern als umsetzbar an.

Ein Vergleich von zwei Wirkstoffen ohne Randomisierung ist grundsätzlich potentiell hochverzerrt. Daher sollten zusätzlich potentiell verzerrende Faktoren wie die Verwendung von unterschiedlichen Datenquellen für die Vergleichsgruppe oder von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle vermieden werden.

Für eine Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel werden den Patientinnen und Patienten mittels Leukapherese mononukleäre Zellen entnommen und patientenindividuell aufbereitet. Die Herstellung des Arzneimittels kann daher mehrere Wochen in Anspruch nehmen und die Behandlung steht den Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar nach der Indikationsstellung zur Verfügung. Diese zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns besteht für die Behandlungsoptionen des bestimmten Komparators nicht. Daher ist als Zeitpunkt des Studieneinschlusses der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-treat-Prinzips zu wählen. Für die Operationalisierung der Therapieentscheidung könnte beispielsweise die Entscheidung des Tumorboards herangezogen werden.

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde die Relevanz der Einbeziehung retrospektiver Daten hervorgebracht. Unter Berücksichtigung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V zu Brexucabtagen autoleucel und des bisherigen Aufbaus vorhandener Register ist davon auszugehen, dass die retrospektiven Daten erhebliche Mängel unter anderem

hinsichtlich der Erfassung von Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen, der Erfassung klinisch relevanter Confounder und der Möglichkeit der Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips aufweisen. Somit wird der Umfang und die Qualität der retrospektiven Daten als nicht geeignet erachtet, um diese in die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen einzubeziehen. Entsprechend kommt für Brexucabtagen autoleucel nur eine prospektive vergleichende Datenerhebung ohne Rückgriff auf retrospektive Daten infrage.

Zusammenfassend wird für Brexucabtagen Autoleucel als Studiendesign ein nicht randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber dem als geeignet bestimmten Komparator gefordert. Dieser sollte vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im Indikationsregister EMCL durchgeführt werden.

Wie zuvor beschrieben sind im vorliegenden Fall für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umfängliche Anpassungen des EMCL-Registers erforderlich. Sofern daher eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind bereits mehrfach vorbehandelt und weisen ein fortgeschrittenes Erkrankungsbild auf. Ein wesentliches Therapieziel stellt die Verlängerung des Gesamtüberlebens dar. Aus den Ergebnissen der pivotalen Phase II-Studie ZUMA-2 ist für das Gesamtüberleben eine mögliche Plateaubildung frühestens 36 Monate nach Einschluss in die ZUMA-2-Studie erkennbar. Daher sollte die Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten eine Beobachtungsdauer von mindestens 36 Monaten umfassen.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben eine Fallzahl von ca. 190 Patientinnen und Patienten unter Annahme einer Gleichverteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angenommen. Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass in der Versorgungsrealität im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Gleichverteilung zwischen Brexucabtagen Autoleucel und dem

Komparator gegeben ist. Sofern die Rekrutierungsmöglichkeiten für den Vergleichsarm eingeschränkt sind, kann seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Fallzahlberechnung auch die Annahme einer anderweitigen Verteilung zwischen Interventions- und Kontrollarm (beispielsweise 2:1) getroffen werden.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Die im Beschluss genannten Angaben sind bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.1.5).

Die Auswertung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern, sollte für jede Datenquelle separat erfolgen. Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im statistischen Analyseplan entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfo des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Hierbei soll der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen sowie die verschobene Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG¹ berücksichtigt werden.

2.1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie

¹ IQWiG Rapid Report A21-130: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen Autoleucel.

einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

2.2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung die finalen Entwürfe für das Studienprotokoll und den statistischen Analysenplan zur Abstimmung bis spätestens zum 21. Dezember 2022 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 19. August 2022 beim G-BA einzureichen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen.

Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA drei Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen. Im Rahmen der ersten Zwischenanalyse ist auch eine Überprüfung der Fallzahlschätzung seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorzunehmen.

2.3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum 21. Juli 2028 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO des G-BA zu erfolgen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG §35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 7. Oktober 2021 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 31. März 2022 übermittelt. Am 1. April 2022 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 29. April 2022.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 24. Mai 2022 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	20. Juli 2021 15. September 2021 22. September 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG § 35a	18. Mai 2022	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2022	Durchführung des Fachaustausches
AG § 35a	1. Juni 2022 15. Juni 2022 22. Juni 2022 5. Juli 2022	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken