



Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom)

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Beschluss vom: 21. Juli 2022/ 16.03.2023/16.11.2023 gültig bis: unbefristet
In Kraft getreten am: 21. Juli 2022/ 16.03.2023/ 16.11.2023
BAnz AT 17.08.2022 B1/ 21.04.2023 B3/ 12.12.2023 B3

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen in der Behandlung von:

Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitor einschließen.

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen Autoleucel) zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 7. Oktober 2021 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitor einschließen ^a
Intervention	<ul style="list-style-type: none">▪ Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Brexucabtagen autoleucel) Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) sind zu berücksichtigen.
Comparator	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none">– Bendamustin + Rituximab– Bortezomib ± Rituximab– Lenalidomid ± Rituximab– R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)– VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)

	<ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib - R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) - Temsirolimus - R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) - R-Cb (Rituximab + Chlorambucil) - Venetoclax - Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation - Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation <p>unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes.</p>
<p>Outcome</p>	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (operationalisiert als Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern und die zum Tod führen; Gesamtrate) ▪ Unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern (Gesamtrate) <ul style="list-style-type: none"> Spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrades inklusive spezifischer unerwünschter Ereignisse, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens führen bzw. mit CTCAE-Grad ≥ 3): - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Ereignisse (inklusive Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom, Enzephalopathie und periphere Neuropathie) - Infektionen - Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - Hypogammaglobulinämie - Tumorlysesyndrom (TLS) - Graft-versus-Host-Disease (GvHD) - Sekundärneoplasien - Kardiale Arrhythmien

	- Herzversagen (neu auftretend)
a	Bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind die Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel anzuwenden.

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht randomisierter, prospektiver Vergleich von Brexucabtagen autoleucel mit dem aufgeführten Komparator vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung).
- Für den Studieneinschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten soll der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips gewählt werden.

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen¹:
 - Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung

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

- Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
- Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
- Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
- Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
- Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
- Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
- Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz
- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform, in dem bzw. der eine Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

Bei dem Studiendesign in Form einer vergleichenden Registerstudie sind folgende Vorgaben zu berücksichtigen:

- Nutzung des europäischen indikationsspezifischen Registers EMCL als Primär-Register; sofern die in Abschnitt 1.2.2 genannten Qualitätskriterien erfüllt sind

Eine Einbindung weiterer Datenquellen (insbesondere Register) ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich.

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung, dass die Patientinnen und Patienten sich im vorliegenden Anwendungsgebiet in einem fortgeschrittenen Erkrankungsbild befinden, bei dem das wesentliche Therapieziel eine Verlängerungen des Gesamtüberlebens darstellt sowie der in der pivotalen Phase II-Studie ZUMA-2 beobachteten möglichen Plateaubildung für das Gesamtüberleben, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für mindestens 36 Monate

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Mortalität folgende Fallzahl angenommen:

- 190 Patientinnen und Patienten (orientierende Fallzahlschätzung) unter Annahme einer Gleichverteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe; sofern die Rekrutierungsmöglichkeiten für die Vergleichsgruppe eingeschränkt sind, kann für die Fallzahlberechnung auch die Annahme einer anderweitigen Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe (beispielsweise von 2:1) zugrunde gelegt werden.

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- **Zwischenanalysen**

Es sollen Auswertungen zu 3 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan (siehe Abschnitt 1.5) durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur 1. Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Hierbei soll der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen sowie die verschobene Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG¹ berücksichtigt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- **Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung**

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA aufzubereiten.

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 einen statistischen Analyseplan zu erstellen.

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

- ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an die vorliegenden Anforderungen bezüglich der Erfassung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums

dies realisiert werden kann, sowie etwaige Auswirkungen des notwendigen Anpassungszeitraums auf die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe

Bezüglich der Auswertung der Daten sind im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zum Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten
- Angaben zu der Operationalisierung der Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, prä-spezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen unter Abschnitt 1.4 und den Vorgaben unter Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

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

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA 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.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere

die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. 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.

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der Gemeinsame Bundesausschuss fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten, und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl

vorzulegen.

Der G-BA kann den eingereichten statistischen Analyseplan und das Studienprotokoll mittels Feststellungsbeschluss unter der Auflage bestätigen, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Studienunterlagen gemeinsam mit der Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung 6 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen

durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 36 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 54 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten 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.