

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel: Prüfung des Studienprotokolls (Version 2.0) und des statistischen Analyseplans (Version 2.0)

3. 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: A23-33

Version: 1.0

Stand: 24.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1560

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel: Prüfung des Studienprotokolls (Version 2.0) und des statistischen Analyseplans (Version 2.0) – 3. Addendum zum Projekt A21-130

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.04.2023

Interne Projektnummer

A23-33

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Volker Vervölgyi
- Ralf Bender
- Ulrike Seay
- Guido Skipka

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
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 PICO: Patientenpopulation; Einschlusskriterien.....	2
2.1.2 Fragestellung gemäß PICO: Outcome; patientenberichtete Endpunkte (PRO)	3
2.1.3 Fragestellung gemäß PICO: Outcome; unerwünschte Ereignisse (UE), die zu einer Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder zum Tod führen	4
2.1.4 Fragestellung gemäß PICO: Outcome; spezifische UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3	4
2.1.5 Datenquelle: Confounder	6
2.1.6 Datenquelle: Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Exposition (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen und Confoundern	8
2.1.7 Datenquelle: Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen	9
2.1.8 Datenquelle: Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen.....	9
2.1.9 Studiendesign: Rekrutierung der Studienpopulation.....	10
2.1.10 Studiendesign bzw. Auswertung der Daten: Angaben zur Anpassung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	11
2.1.11 Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze	12
2.1.12 Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren	13
2.1.13 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten.....	14
2.1.14 Auswertung der Daten: EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-NHL-HG29.....	16
3 Literatur	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
BTK	Bruton-Tyrosin-Kinase
DRM	Data Review Meeting
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMCL-R	European Mantel-Cell-Lymphoma Registry (Europäisches Mantelzelllymphom-Register)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 14.04.2023 mit der Prüfung des Studienprotokolls (SP) und des statistischen Analyseplans (SAP) 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]).

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die AbD und an Auswertungen durch die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und SAP umgesetzt worden sind, hat der G-BA dem IQWiG diese Unterlagen übermittelt [4,5] und mit der Prüfung dieser Unterlagen beauftragt. 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 A21-136 zum Rapid Report A21-130 [7]) hat der G-BA mit Beschluss vom 16.03.2023 [8,9] formuliert, bei welchen Angaben im vorgelegten Studienprotokoll 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 übermittelt.

2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Brexucabtagen Autoleucel

2.1 Anmerkungen zum Studienprotokoll und SAP

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation; Einschlusskriterien

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In Abbildung 1 des Studienprotokolls wurde die Darstellung grundlegend überarbeitet. Dabei wurde im Patientenfluss die Gruppe, für die nach Einschätzung des Tumorboards eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel nicht in Frage kommt, die aber der Vergleichsgruppe zugeordnet werden sollte, gelöscht. Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt erweitert:

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) > 2
- Kontraindikation gegenüber Cyclophosphamid und Fludarabin, einschließlich schwerer allergischer Reaktionen in der Vorgeschichte
- akute eingeschränkte kardiale, pulmonale, renale oder hepatische Organfunktion
- aktive unkontrollierte Infektion

Der pU beschreibt, dass die Ausschlusskriterien sich einerseits aus den Auflagen des G-BA ergeben und andererseits durch Einschätzungen von 5 Ärztinnen und Ärzten aus 5 verschiedenen Krankenhäusern in Deutschland ergänzt wurden, die regelmäßig Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzellymphom behandeln und auch in Entscheidungen von Tumorboards hinsichtlich einer Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel eingebunden sind.

Darüber hinaus wird die Erfüllung der Positivität von dem behandelnden Arzt durch die Beantwortung der folgenden Frage adressiert: War für den Patienten / die Patientin zum Zeitpunkt der Behandlungsentscheidung gleichermaßen eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel oder einer der Optionen aus dem Vergleichsarm geeignet?

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung, dass Patientinnen und Patienten, die nach Entscheidung des Tumorboards für eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel aufgrund erkrankungsbezogener Eigenschaften nicht geeignet sind, nicht mehr der Vergleichsgruppe zuzuordnen, ist sachgerecht.

Für die vom pU ergänzten Ausschlusskriterien ist unklar, auf welcher Basis (z. B. entsprechender Literatur) sie ausgewählt wurden. Sie ergeben sich auch nur teilweise aus den Anforderungen der Fachinformation von Brexucabtagen Autoleucel [10]. Dazu gehört die Kontraindikation gegenüber Cyclophosphamid und Fludarabin. Hinsichtlich der akuten eingeschränkten kardialen, pulmonalen, renalen oder hepatischen Organfunktion ist in der Fachinformation unter den Warnhinweisen beschrieben, dass Patientinnen und Patienten mit unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion von den Studien ausgeschlossen waren und dass diese Patienten wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der in der Fachinformation beschriebenen Nebenwirkungen sind und besondere Aufmerksamkeit erfordern. An gleicher Stelle sind aber auch Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Erkrankung des zentralen Nervensystems genannt, es ist unklar, weshalb diese Patientinnen und Patienten nicht ebenfalls ausgeschlossen sind. Aktive unkontrollierte Infektionen werden in der Fachinformation als möglicher Grund für den Aufschub einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel beschrieben. Insgesamt erscheinen die formulierten Ausschlusskriterien in der vorliegenden Konstellation trotz teilweiser nicht ausreichender Begründung sachgerecht.

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

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Ergebnisse der PRO-Endpunkte aus beiden Behandlungsgruppen werden den behandelnden Ärzten oder den Behandlungszentren nicht zur Verfügung gestellt. Dadurch wird ein konsistentes Vorgehen für alle in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sichergestellt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind hinsichtlich der Übermittlung der PRO-Ergebnisse sachgerecht.

Bei der Prüfung dieser Auflage ist aufgefallen, dass in der Tabelle „Procedure for the Collection of HRQoL using Patient Questionnaires“ in Abschnitt 2.2.3.3 des Studienprotokolls die Angaben in Monaten in Angaben in Tage geändert wurden. Bei dieser Änderung wurden auch die Toleranzfenster für den Zeitpunkt der jeweiligen PRO-Erhebung deutlich erweitert. Beispielsweise wurde für den Erhebungszeitpunkt 1 Monat nach Studienbeginn das Zeitfenster von 1 Monat \pm 3 Tage auf Tag 31 (Tag 28 bis Tag 61) ausgeweitet. Das Toleranzfenster von Erhebungszeitpunkt Monat 3 (jetzt Tag 92) beginnt an Tag 62. Eine Begründung für dieses Vorgehen liefert der pU nicht. Die erweiterten Zeitfenster erscheinen nicht sachgerecht, daher sollte diese Änderung rückgängig gemacht werden.

Zudem ist bei der Prüfung dieser Auflage aufgefallen, dass der pU in Abschnitt 2.2.3.1. des Studienprotokolls beschreibt, dass derzeit noch ein Prozess zur Erhöhung der Responserate bei der PRO-Erhebung in Diskussion sei. Für die AbD sollten die Methodik der Datenerhebung und auch die Maßnahmen zur Erhöhung der Responserate feststehen.

Es ist zu beachten, dass es keine systematische Prüfung des Studienprotokolls oder SAP über die Auflagen des G-BA hinaus gegeben hat.

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

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) gehen UEs die zum Tod führen und UEs, die zu einer Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern, ein. Die Auswertung der UEs beruht auf Ereignissen, die zu einer Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

2.1.4 Fragestellung gemäß PICO: Outcome; spezifische UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad \geq 3

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In Tabelle 6 des Studienprotokolls (Daten während der Therapie und dem Follow-up) ist dargestellt, wie spezifische UEs in der AbD erhoben werden sollen. Demnach wird in einem Datenfeld dokumentiert, ob eine Patientin bzw. ein Patient für eines der genannten spezifischen UEs eine „deutliche Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens“ bzw. einen CTCAE-Grad ≥ 3 erfahren hat.

Laut Abschnitt 2.2.4 des Studienprotokolls plant der pU, spezifische UEs auf folgende Weise zu erheben:

- spezifische UEs mit dem Hinweis des Schweregrades
- schwere spezifische UEs mit einer „deutlichen Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens“ (CTCAE-Grad ≥ 3)
- schwerwiegende spezifische UEs (UEs, die zu einer Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern und UEs, die zum Tod führen)

Für die schwerwiegenden spezifischen UEs weist der pU darauf hin, dass sie zwar nicht im Beschluss des G-BA gefordert sind, sie aber trotzdem erhoben werden sollen, um die Anforderungen der Dossievorlage für Modul 4 zu erfüllen.

Laut Abschnitt 8.5.3.1 des SAP sollen schwere spezifische UEs nach folgender Definition ausgewertet werden: deutliche Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens (CTCAE-Grad ≥ 3).

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Gemäß den Anforderungen des G-BA soll für diejenigen der benannten spezifischen UEs, für die es im CTCAE-Katalog [11] eine spezifische Definition für den Schweregrad gibt, das spezifische Kriterium für einen CTCAE-Grad ≥ 3 erhoben werden. Für diejenigen der spezifischen UEs, für die es keine solche spezifische Definition für den Schweregrad gibt, soll erhoben werden, ob das Kriterium „deutliche Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens“ erfüllt ist. Die in Tabelle 6 des Studienprotokolls dargestellte Art der Erhebung der schweren spezifischen UEs entspricht somit nicht vollständig den Anforderungen des G-BA, da nicht separat erhoben werden soll, ob es sich um ein Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 handelt oder ob das Ereignis das Kriterium „deutliche Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens“ erfüllt. Im Kontext der AbD erscheint die aggregierte Erhebung ausreichend. Für die AbD ist es aber notwendig, dass entsprechende Informationsmaterialien für die Prüfärztinnen und

Prüfärzte zur Verfügung gestellt werden, für welche der benannten spezifischen UEs spezifische Definitionen zur Verfügung stehen und wie die CTCAE-Grade ≥ 3 definiert sind, um eine adäquate Datenerhebung sicherzustellen.

Bei den spezifischen UEs mit Angabe des Schweregrads geht aus der Tabelle in Abschnitt 2.2.4 des Studienprotokolls nicht eindeutig hervor, dass der Schweregrad über den CTCAE-Grad bestimmt werden soll. Dies sollte spezifiziert werden.

Die Definition der schweren spezifischen UEs, wie sie in Abschnitt 2.2.4 des Studienprotokolls und Abschnitt 8.5.3.1 des SAP aufgeführt ist (deutliche Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens [CTCAE-Grad ≥ 3]), entspricht nicht den Anforderungen des G-BA und ist nicht sachgerecht und zudem nicht konsistent mit den tatsächlich erhobenen Daten in Tabelle 6. Sie impliziert, dass ein schweres spezifisches UE allein über das Kriterium „deutliche Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens“ definiert ist. Die Definition ist im Studienprotokoll und SAP entsprechend anzupassen.

Die vom pU zusätzlich geplante Erhebung der schwerwiegenden spezifischen UEs ist zwar nicht vom G-BA gefordert, solche Ereignisse können aber prinzipiell für die Nutzenbewertung relevant sein und somit auch für die AbD.

Im Studienprotokoll (Tabelle 6 und Abschnitt 2.2.4.5) und im SAP (Abschnitt 8.5.3.1) hat der pU die spezifischen UEs aufgeführt, die in der AbD erhoben werden sollen. Diese entsprechen im Wesentlichen den spezifischen UEs, die der G-BA im Änderungsbeschluss zur Forderung der AbD vom 16.03.2023 aufgeführt hat [8]. Darunter befinden sich im G-BA-Beschluss auch Neurologische Ereignisse (inklusive Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom, Enzephalopathie und periphere Neuropathie). Im Gegensatz dazu ist die Enzephalopathie im Studienprotokoll nicht aufgeführt und muss entsprechend ergänzt werden.

2.1.5 Datenquelle: Confounder

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die vom G-BA geforderten Confounder sollen in den folgenden Operationalisierungen erhoben werden:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- ECOG-PS (0 / 1 / 2)
- Anzahl der Komorbiditäten nach HCT-CI (0 / 1 / ≥ 2)
- Krankheitsstadium (Ann Arbor) (I / II / III / IV / unbekannt)
- Extranodale Erkrankung bei Diagnose (ja / nein)

- Befall des Knochenmarks (ja / nein / unbekannt)
- Laktatdehydrogenase (LDH): [U/l] (< ULN / ≥ ULN)
- Leukozytenzahl
- Morphologie (klassisch / blastoid / pleomorph / CLL-ähnlich / unbekannt)
- B-Symptome (ja / nein / unbekannt)
- Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) (low risk / intermediate risk / high risk / unknown)
- Anzahl vorheriger Therapielinien (2 / > 2)
- Vorherige Stammzelltransplantation (allogen / autolog / keine)
- Dauer der vorherigen BTK-Inhibitor-Behandlung (Monate)
- Ansprechen auf die vorherige BTK-Inhibitor-Behandlung (refraktär / relapsed / unverträglich)
- Ki-67 (< 30 % / ≥ 30 %)
- TP53-Mutation (ja / nein / unbekannt)

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU benannten Confounder entsprechen den vom G-BA geforderten. Der pU hat zudem die Operationalisierungen der Confounder ergänzt. Die Operationalisierungen der Confounder hat der pU zwar im Studienprotokoll nicht begründet, sie erscheinen jedoch sachgerecht.

Innerhalb des Studienprotokolls sind die Ausprägungen des Confounders Morphologie nicht konsistent mit den in Tabelle 5 genannten Ausprägungen für das zu Baseline erhobene Merkmal Morphologie. Für den Confounder Morphologie definiert der pU die Ausprägungen klassisch, blastoid, pleomorph, CLL-ähnlich und unbekannt. Zu Baseline soll für die Morphologie hingegen die Ausprägungen klassisch, blastoid, pleomorph, unbekannt und Andere erhoben werden. Dies muss angeglichen werden.

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

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat eine eindeutige Variablenliste für die Verlaufsdaten ergänzt. Die Variablenliste für die Baseline-Daten ist finalisiert.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vorgenommenen Ergänzungen sind sachgerecht.

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

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Angaben und Untersuchungen unter dem Begriff „assessments“ sind konkretisiert. Davon umfasst sind das Datum der Baselinevisite, PRO-Erhebungen, Datum des Beginns und Endes von UEs, Datum der Gabe von Behandlungen (Brexucabtagen Autoleucel, patientenindividuelle Therapie, Nachfolgetherapien, Behandlungswechsel) sowie das Ende der Beobachtung (inklusive Datum des Todes). Für diese werden exakte Datumsangaben erhoben.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

2.1.8 Datenquelle: Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Maßnahmen zu einer aktiven Rekrutierung für die AbD werden für beide Behandlungsgruppen gleichermaßen durchgeführt. Sowohl die für eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel

qualifizierten Zentren als auch Zentren, die diese Therapie nicht durchführen dürfen, werden wöchentlich kontaktiert. Alle am Europäischen Mantelzelllymphom-Register (EMCL-R) teilnehmenden Behandlungszentren erhalten regelmäßig Informationsschreiben (E-Mail) und Schulungsangebote. Eine telefonische Hotline steht den Behandlungszentren für aufkommende Fragen zur Verfügung.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

2.1.9 Studiendesign: Rekrutierung der Studienpopulation

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Einbindung von EMCL-R Zentren außerhalb Deutschlands erfolgt nach folgendem Schema: Als Basis dienen alle Länder, in denen eine Kollaboration mit dem EMCL-Register besteht. Zentren in Ländern, in denen Brexucabtagen Autoleucel als Behandlungsoption zur Verfügung steht, werden ausgeschlossen, da das Ziel der Einbindung europäischer Zentren die Rekrutierung der notwendigen Patientenzahl für die Vergleichsgruppe ist. Zentren in Ländern, deren Versorgungsstand auf Basis einer nicht näher beschriebenen ärztlichen Einschätzung von dem in Deutschland abweicht, werden ebenfalls ausgeschlossen. Dies betrifft nach Angaben des pU die Länder Kroatien, Irland, die Türkei und Ägypten. Nach diesen Kriterien verbleiben die 4 Länder Portugal, Polen, Spanien und die Niederlande. In diesen Ländern wurde jeweils 1 Zentrum identifiziert, das das führende Zentrum des jeweiligen Landes bildet. Diese Zentren wurden bereits kontaktiert. Das Zentrum in Spanien ist nicht für die Teilnahme an der AbD geeignet, da Daten nur retrospektiv erhoben werden. Die Zentren in Portugal und Polen haben ihre Teilnahme zugesagt. Die Entscheidung des Zentrums in den Niederlanden steht noch aus.

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten für den Vergleichsarm weiter zu erhöhen, hält der pU die Bemühungen um die Rekrutierung weiterer Zentren aufrecht. Dazu gehören zum einen weitere Zentren in Portugal, Polen und den Niederlanden, zum anderen aber auch Zentren in Österreich und Italien, obwohl Brexucabtagen Autoleucel in diesen Ländern verfügbar ist. Er begründet dies mit der Ähnlichkeit der Versorgungssituation im Vergleich zu Deutschland. Der pU geht aber davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten für den Vergleichsarm aus diesen Ländern wegen der Verfügbarkeit und Erstattungsfähigkeit von Brexucabtagen Autoleucel gering sein wird.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Auswahl der Länder ist nicht abschließend nachvollziehbar. Es ist unklar, welche genauen Kriterien für die Einschätzung eines hinreichend ähnlichen Versorgungsstands zugrunde gelegt wurden, die dazu geführt haben, dass auch westeuropäische Länder (z. B. Irland) ausgeschlossen wurden. Zudem beschreibt der pU, dass das Ziel des Einschlusses von Zentren außerhalb Deutschlands die Erhöhung der Anzahl für den Vergleichsarm rekrutierter Patientinnen und Patienten sei. Dies ist nachvollziehbar. Vor dem Hintergrund ist aber unklar, warum die Länder Österreich und Italien eingeschlossen wurden, obwohl Brexucabtagen Autoleucel in beiden Ländern verfügbar und erstattungsfähig ist, also eine mit Deutschland vergleichbare Situation vorliegt. Ob insgesamt eine gerichtete Selektion vorliegt, ist auf Basis der vorliegenden Informationen unklar.

Es ist zudem unklar, welche genauen Kriterien für die Einschätzung eines hinreichend ähnlichen Versorgungsstands zugrunde gelegt wurden, die dazu geführt haben, dass auch westeuropäische Länder (z. B. Irland) ausgeschlossen wurden.

Ob insgesamt eine gerichtete Selektion vorliegt, ist auf Basis der vorliegenden Informationen unklar.

Insgesamt ist zudem die Suche nach geeigneten Zentren noch nicht abgeschlossen. Dies entspricht nicht den Anforderungen des G-BA, nach der dies vor Beginn der Datenerhebung zu klären ist.

2.1.10 Studiendesign bzw. Auswertung der Daten: Angaben zur Anpassung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Auflage des G-BA

Im Studienprotokoll und SAP sind Angaben zu ergänzen, um die Anforderung einer Überprüfung der Fallzahlschätzung im Rahmen der ersten Zwischenanalyse auf Basis des Endpunkts 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Im Studienprotokoll (neuer Abschnitt 6.8.3) und SAP (neuer Abschnitt 4.2) wurden Angaben zur Überprüfung der Fallzahlschätzung im Rahmen der ersten beiden Zwischenanalysen ergänzt. Demnach ist geplant, die Fallzahlschätzung im Rahmen der ersten beiden Zwischenanalysen zu überprüfen.

Die Vergeblichkeitsprüfung erfolgt zu jeder Zwischenauswertung (18, 36 und 54 Monate) in Form einer qualitativen Bewertung der Studienfortführung zusammen mit dem G-BA. Abbruchkriterien auf Basis der Effektgröße einzelner Endpunkte, bspw. dem Gesamtüberleben, zum Zeitpunkt der Zwischenauswertungen werden nicht für die Vergeblichkeitsprüfung herangezogen. Grund ist, dass dies die Wichtigkeit patientenrelevanter Endpunkte anderer Kategorien untergraben würde. Eine Vergeblichkeitsprüfung basierend auf Effektgrößen erscheint nicht als angemessener Ansatz im Rahmen der Nutzenbewertung.

Im SAP wurde der Satz eingefügt, dass jegliche Ergänzungen oder Änderungen, die die Datenerhebung und die im SAP beschriebenen Analysen betreffen, vorher mit dem G-BA abgestimmt werden müssen. Zudem wurde die Aussage gestrichen, dass Entscheidungen im Data Review Meeting die geplante Methodik anpassen bzw. außer Kraft setzen können.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung bez. der Fallzahlschätzung ist sachgerecht.

Hinsichtlich der Vergeblichkeitsprüfung ist das geplante Vorgehen des pU zwar sachgerecht, dass diese nicht auf Basis der Effekte einzelner Endpunkte durchgeführt wird. Die Aussage, dass eine Vergeblichkeitsprüfung basierend auf Effektgrößen grundsätzlich nicht angemessen ist, ist hingegen nicht sachgerecht. Abhängig von der konkreten Datenlage und in der Betrachtung der Gesamtheit der relevanten Endpunkte kann ein Abbruch der AbD wegen Vergeblichkeit trotzdem sinnvoll sein.

Die Anpassung im SAP hinsichtlich möglicher Änderungen der Datenerhebung und Analysen ist sachgerecht.

2.1.11 Auswertung der Daten: verschobene Hypothesengrenze

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Abschnitte, in denen Hypothesengrenzen formuliert waren, wurden überarbeitet (insbesondere Abschnitt 6.8 im SP und 8.2 im SAP). Sowohl im SP als auch im SAP wird nun durchgängig und konsistent eine verschobene Hypothesengrenze von 0,5 festgelegt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

2.1.12 Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der Abschnitt 8.2 des SAP wurde grundlegend überarbeitet. Ein Kriterium für eine ausreichende Überlappung wurde festgelegt (Überlappung der Propensity-Score-Dichten von mindestens 50%).

Der Entscheidungsalgorithmus zur Anpassung der Propensity-Score-Analyse bei fehlender Überlappung und Balanciertheit wurde ergänzt. Dabei beschränkt sich die Beschreibung der Kriterien für eine ausreichende Balanciertheit auf den Fall, dass eine multiple Imputation angewendet wird.

Sofern im ersten Schritt keine ausreichende Überlappung und Balanciertheit erreicht werden kann, wird die Propensity-Score-Analyse nach Trimmung der nicht überlappenden Bereiche wiederholt.

Des Weiteren wurde das weitere Procedere ergänzt, falls mit den Propensity-Score-Analysen keine ausreichende Überlappung und Balanciertheit hergestellt werden kann. In diesem Fall werden naive Vergleiche zur Signifikanzgrenze 0,01 und einem geschätzten relativen Effektmaß kleiner 0,2 bzw. größer 5 angesetzt.

In den Abschnitten 8.2.3 und 8.5.1 des SAP wurde der Abgleich der Population nach Propensity-Score-Matching mit der Zielpopulation ergänzt. Für beide Populationen sollen die standardisierten Mittelwertdifferenzen bzw. Mahalanobis-Distanzen für definierte Baselinecharakteristika miteinander verglichen werden.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Bezüglich der Kriterien für eine ausreichende Balanciertheit sollte im 1. Satz des vorletzten Abschnitts in Abschnitt 8.2.2 des SAP klargestellt werden, dass es sich um den Fall einer multiplen Imputation handelt und dass 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 fehlt die Beschreibung der Kriterien. Dies sollte ergänzt werden. 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 “.

Darüber hinaus sind die vom pU vorgenommenen Änderungen sachgerecht.

2.1.13 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Auflage des G-BA

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 potenziell 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Festlegung, dass ein Confounder mit mehr als 30 % fehlenden Daten bei der Adjustierung nicht zu beachten ist, wurde gestrichen.

Im neuen Abschnitt 8.2.1 des SAP wurde der Umgang mit fehlenden Daten zu Confoundern ergänzt. Der pU plant, fehlende Daten zu Confoundern mittels Markov Chain Monte Carlo (MCMC)-Algorithmus zu ersetzen. Sollte der Algorithmus nach 1000 Iterationen nicht konvergieren, wird der Anteil an fehlenden Werten als zu hoch für das Propensity-Score-Matching angesehen und in diesem Fall die Berechnungen auf die Population der Complete Case Datasets beschränkt. Der pU ergänzte formal, auf welche Weise mit dem Informationsverlust im Rahmen der Auswertung umgegangen wird und unter welchen Voraussetzungen der Versuch einer Adjustierung für Confounder überhaupt noch sinnvoll ist. Im Fall zu vieler fehlender Werte wird auf die Complete Case Datasets beschränkt.

Die geplante Ersetzung des Monats wurde gestrichen. Die geforderte Ergänzung, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren, wurden nicht vorgenommen.

Die Items des Fragebogens der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) werden gemäß der Ersetzungsstrategien des EORTC-Manuals ergänzt.

Maßnahmen mit denen der Anteil fehlender Werte zu Endpunkten minimiert werden kann umfassen Trainings, Source Data Verification, zentrales und dezentrales Monitoring. Die Vollständigkeit und Richtigkeit von EORTC-Erhebungen werden durch ein unabhängiges Trust Center überwacht.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Es finden sich keine Angaben dazu, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren. Dies ist nicht sachgerecht.

Die Beschränkung auf Complete Case Datasets im Falle zu vieler fehlender Werte ohne weitere Einordnung ist nicht sachgerecht. Es ist ausreichend umfänglich zu begründen, inwieweit die Ergebnisse bei Beschränkung auf die Population mit vollständigen Confounderdaten noch auf die Ausgangspopulation übertragbar sind.

Darüber hinaus sind die vom pU vorgenommenen Änderungen sachgerecht.

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

Auflage des G-BA

Für die Auswertung der EORTC-Fragebogen 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Auswertung des Responsekriteriums 15 Punkte wurde gestrichen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

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/projekte/a22-136.html>.

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. Gilead Sciences. Tecartus [online]. 2022 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. 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.