

Brexucabtagen Autoleucel (Mantelzelllymphom): Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.0) und des statistischen Analyseplans (Version 4.0)

6. Addendum zum Projekt A21-130
(AbD-Konzept)

A horizontal bar composed of 16 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (ABD-KONZEPT)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (ABD-KONZEPT)

Projekt: A25-36

Version: 1.0

Stand: 22.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1982

DOI: 10.60584/A25-36

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Brexucabtagen Autoleucel (Mantelzelllymphom): Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.0) und des statistischen Analyseplans (Version 4.0) – 6. Addendum zum Projekt A21-130

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.02.2025

Interne Projektnummer

A25-36

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-36>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brexucabtagen Autoleucel (Mantelzelllymphom): Prüfung des Studienprotokolls (Version 4.0) und des statistischen Analyseplans (Version 4.0); 6. Addendum zum Projekt A21-130 (AbD-Konzept) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-36>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Lars Beckmann
- Simone Johner
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Brexucabtagen Autoleucel	2
2.1 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU.....	2
2.1.1 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte	2
2.1.2 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Daten	3
2.1.3 Fragestellung gemäß PICO: Komparator	4
2.2 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen	4
2.3 Zusammenfassung und Fazit	7
3 Literatur	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MI	Multiple Imputation
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.02.2025 mit der Prüfung des Studienprotokolls 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 Brexucabtagen Autoleucel in der Indikation „rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom“ zu fordern [1,2]. Dem Beschluss liegt unter anderem das vom IQWiG erstellte Konzept für eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel zugrunde (Rapid Report A21-130 vom 31.03.2022 [3]).

Die im Anschluss vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und SAP (Versionen 1.0 bis 3.0) [4-9] hat der G-BA dem IQWiG jeweils mit dem Auftrag übermittelt, zu prüfen, ob die Anforderungen des G-BA umgesetzt wurden [10-12].

Mit Beschluss vom 16.11.2023 [13] hat der G-BA festgestellt, dass der pU die im Beschluss genannten Auflagen für die Durchführung der AbD und von Auswertungen in den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des SAP nicht vollständig umgesetzt hat. Zudem wurde mit Änderungsbeschluss zur Forderung der AbD und von Auswertungen vom 16.11.2023 [14] der Komparator der AbD angepasst.

Gegenstand des vorliegenden Addendums ist die Prüfung, ob die im Beschluss des G-BA vom 16.11.2023 beschriebenen Anforderungen in der am 24.02.2025 mit der 1. Zwischenanalyse nach 18 Monaten übermittelten 4. Version des Studienprotokolls [15] und des SAP [16] vollständig umgesetzt wurden.

2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Brexucabtagen Autoleucel

2.1 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, patientenberichtete Endpunkte

Auflage des G-BA

Für die Baselineerhebung ist als 5. Schritt beschrieben, dass der Tag des Eingangs des Fragebogens bei der Vertrauensstelle dokumentiert wird. Für die Erhebungszeitpunkte ab Monat 12 ist dieser Schritt als „day x + 90 days“ beschrieben. Diese Angabe ist nicht plausibel und richtigzustellen.

Das geplante Vorgehen inklusive des zeitlichen Ablaufs zur Nachverfolgung der Patientinnen und Patienten für die Erhebung patientenberichteter Endpunkte, die ihren Fragebogen nicht rechtzeitig an die Vertrauensstelle zurückgesendet haben, ist entsprechend den Angaben zur Baselineerhebung anzupassen. Die Toleranzfenster für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte sind weiterhin zu breit und nicht sachgerecht. Die Toleranzfenster sind entsprechend der Tabelle 2 der Version 1.0 des Studienprotokolls zu hinterlegen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde die Angabe „day x + 90 days“ gestrichen.

Das geplante Vorgehen beim zeitlichen Ablauf der Nachverfolgung der Patientinnen und Patienten wurde in den Studienunterlagen angepasst. Mit Ausnahme der Baselineerhebung erfolgt zu allen Erhebungszeitpunkten eine Nachverfolgung bis zu 27 Tage, sofern der beantwortete Fragebogen nicht eingegangen ist. Bei der Baselineerhebung gibt der pU an, dass die Fragebogen direkt in den Zentren ausgegeben und eingesammelt werden, sodass eine Nachverfolgung nicht notwendig sei.

Die Toleranzfenster für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurden in den Studienunterlagen abgesehen von der Baselineerhebung geändert. Die Länge der asymmetrisch geplanten Toleranzfenster beträgt 27 Tage für die Baselineerhebung (0 bis +27 Tage), 33 Tage für die Erhebung zu Monat 1 (-3 bis +30 Tage), jeweils 37 Tage für die Erhebungen zu Monat 3 und 6 (-7 bis +30 Tage) und jeweils 60 Tage für die Erhebungen zu Monat 12, 24 und 36 (-7 bis +53 Tage).

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Streichung der Angabe „day x + 90 days“ sowie der zeitliche Ablauf zur Nachverfolgung der Patientinnen und Patienten ist sachgerecht. Dass für die im Zentrum stattfindende Baselineerhebung keine Nachverfolgung vorgesehen ist, ist nur dann sachgerecht, wenn tatsächlich sichergestellt ist, dass alle Patientinnen und Patienten zur Baselinevisite im Zentrum sind und den ausgehändigten Fragebogen vor Ort ausfüllen. Es sind

vom pU Anstrengungen zu unternehmen, dass die Baselineerhebung der patientenberichteten Endpunkte möglichst vollständig ist.

Die Anpassung der Toleranzfenster entspricht nur teilweise der Tabelle 2 der Version 1.0 des Studienprotokolls. Im Vergleich zur Version 1.0 des Studienprotokolls wurden asymmetrische Toleranzfenster gewählt. Zudem sind die Toleranzfenster der Erhebungen zu Baseline, Monat 1, Monat 3 und Monat 6 deutlich größer als in Version 1.0 des Studienprotokolls, in der für Monat 1 lediglich ein Toleranzfenster von ± 3 Tagen und für die Monate 3 und 6 von ± 7 Tagen vorgesehen war. Diese Abweichungen sind jedoch nachvollziehbar und aus den folgenden Gründen angemessen.

Es ist davon auszugehen, dass Rückmeldungen zu den patientenberichteten Endpunkten in der Regel eher nach dem geplanten Erhebungszeitpunkt eingehen als vorher. Daher erscheinen asymmetrische Toleranzfenster sinnvoll. Die größeren Toleranzfenster der Erhebungszeitpunkte bis Monat 6 ergeben sich aus der Nachverfolgung der Patientinnen und Patienten im Falle fehlenden Rücklaufs des Fragebogens. Da die Kontaktierung bis zu 27 Tagen nach dem geplanten Erhebungszeitpunkt erfolgt, ist ein Toleranzfenster mit entsprechender Länge sinnvoll, um die dann noch eingehenden Fragebogen auswerten und für die Analysen berücksichtigen zu können. Die zeitlichen Abweichungen vom jeweiligen geplanten Erhebungszeitpunkt sind transparent zu dokumentieren und deren Verteilung pro Erhebungszeitpunkt und Behandlungsgruppe im Dossier für die erneute Nutzenbewertung darzustellen.

Darüber hinaus grenzen die Toleranzfenster der Erhebungen zu Baseline und Monat 1 aneinander. In der vorliegenden Situation ist davon auszugehen, dass die Zuordnung des ausgefüllten Fragebogens zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt möglich ist, da die Baselineerhebung im Zentrum stattfindet und die Erhebung zu Monat 1 postalisch erfolgt.

2.1.2 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Daten

Auflage des G-BA

Es ist eine umfassende Begründung für die Anwendung eines Complete Case Datasets (u. a. Notwendigkeit, Ausgestaltung) zu ergänzen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat an mehreren Stellen im SAP Ergänzungen vorgenommen. In Abschnitt 6.5 des SAP erläutert der pU, dass unter einem Complete Case eine Patientin bzw. ein Patient zu verstehen ist, welche bzw. welcher vollständige Angaben zu allen zu erhebenden Confoundern aufweist. In Abschnitt 8.2.1 des SAP, in dem der verwendete Ansatz für die Multiple Imputation (MI) von fehlenden Baselinewerten für Confounder beschrieben wird, hat der pU ausgeführt, dass bei fehlender Konvergenz der MI-Modelle, die Propensity Score-Schätzung sowie die

nachfolgenden Effektschätzungen basierend auf dem Complete-Case-Datensatz vorgenommen werden. Der pU ergänzt hierbei, dass die Anzahl an Complete Cases zusammengefasst und diskutiert wird, um das Ausmaß an fehlenden Daten zu bewerten. Der pU ergänzt weiterhin im Abschnitt 8.2.3 des SAP, dass die möglichen Verzerrungen und Unsicherheiten, die sich durch Verwendung der eingeschränkten Population ergeben, im Bericht diskutiert werden sollen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht.

2.1.3 Fragestellung gemäß PICO: Komparator

Auflage des G-BA

Für den Komparator der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist der Wirkstoff Venetoclax zu ergänzen und die Therapieoption R-CHOP/R-DHAP zu streichen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde Venetoclax als Komparator ergänzt und die Therapieoption R-CHOP/R-DHAP gestrichen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht.

2.2 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen

Im Folgenden wird auf einzelne Änderungen eingegangen, die bei der Prüfung der Studienunterlagen aufgefallen sind und über die im Beschluss geforderten Anpassungen hinaus gehen. Es ist zu beachten, dass es keine systematische Prüfung des Studienprotokolls oder SAP über die Auflagen des G-BA hinaus gegeben hat.

Baseline-Definition

Vom pU geplantes Vorgehen

Mit Verweis auf den SAP ergänzt der pU im Studienprotokoll eine Definition für den Baselinewert. Demnach ist der Baselinewert definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor oder bis zum Indexdatum, sofern verfügbar. Sofern dieser nicht verfügbar ist, wird der letzte nicht fehlende Wert bis zum Datum der Infusion von Brexucabtagen Autoleucel oder der ersten Verabreichung der Vergleichstherapie verwendet.

Bewertung des vom pU geplanten Vorgehens durch das IQWiG

Die Definition des pU ist nur teilweise sachgerecht. Es ist nachvollziehbar, dass als Baselinewert der letzte nicht fehlende Wert vor oder bis zum Indexdatum angenommen wird. Ist dieser nicht verfügbar, sollte jedoch der erste nicht fehlende Wert nach dem Indexdatum

als Baselinewert angenommen werden. Zudem muss sichergestellt werden, dass der Baselinewert vor jeglicher Behandlung erhoben wird. Da im Interventionsarm vor der Infusion von Brexucabtagen Autoleucel eine Leukapherese, ggf. eine Brückentherapie sowie eine Lymphodepletion stattfinden, ist es nicht sachgerecht, den Baselinewert bis zum Datum der Infusion mit Brexucabtagen Autoleucel zu erheben. Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss der potenziell mögliche Zeitverzug zwischen Baselineerhebung und Indexdatum berücksichtigt werden. Daher sind die zeitlichen Abweichungen der Baselineerhebung vom Indexdatum transparent zu dokumentieren.

Patientenberichtete Endpunkte

Vom pU geplantes Vorgehen

Im SAP wurden Ergänzungen bei den Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte eingefügt. So wurde in Abschnitt 6.9.2 des SAP bei der Definition der Zeit bis zur (einmalig bestätigten) klinisch relevanten Verschlechterung ergänzt, dass der Tod als klinisch relevante Verschlechterung gewertet wird. Jeder Todesfall gilt demnach automatisch als einmalig bestätigte Verschlechterung, unabhängig davon, ob zuvor eine relevante Verschlechterung gemessen wurde oder nicht.

Darüber hinaus wurde in Abschnitt 8.5.2.3 des SAP bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergänzt, dass ein Fragebogen als ausgefüllt gilt, wenn mindestens 1 Item ausgefüllt wurde.

Bewertung des vom pU geplanten Vorgehens durch das IQWiG

Die Ergänzungen des pU sind nicht sachgerecht und sind rückgängig zu machen.

Für die erstmalige klinisch relevante Verschlechterung sind primär Auswertungen vorzulegen, bei denen Todesfälle nicht als Ereignis gewertet werden. Für die Auswertungen zur einmalig bestätigten Verschlechterung können Todesfälle allenfalls als Bestätigung einer zuvor gemessenen Verschlechterung gewertet werden.

Die Ergänzung, dass ein Fragebogen als ausgefüllt gilt, wenn mindestens 1 Item ausgefüllt ist, ist nicht sachgerecht und rückgängig zu machen. Vielmehr sollten pro Skala Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die auswertbare Daten vorliegen, dargestellt werden. Wie der pU selbst in den Studienunterlagen beschreibt, werden die Skalen der beiden Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entsprechend des Manuals ausgewertet. Demnach soll der Score einer Skala nur berechnet werden, sofern mindestens 50 % der Items ausgefüllt sind.

Nicht schwere spezifische unerwünschte Ereignisse

Vom pU geplantes Vorgehen

Der pU plant als spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs) nur diejenigen UEs zu erheben, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens führen bzw. UEs mit Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3 . Aus den Studienunterlagen wurde die Erhebung jeglicher spezifischer UEs mit Angabe des jeweiligen Schweregrades gestrichen.

Bewertung des vom pU geplanten Vorgehens durch das IQWiG

Dem Beschluss vom 16.03.2023 sind die Anforderungen des G-BA zu den spezifischen UEs zu entnehmen. Daraus ergibt sich, dass die spezifischen UEs mit Angabe des jeweiligen Schweregrades inklusive spezifischer UEs, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens führen bzw. mit CTCAE-Grad ≥ 3 zu erheben sind. Für die Auswertung bedeutet das, dass spezifische UEs unabhängig vom Schweregrad ausgewertet werden sollen und zusätzlich eine Auswertung der spezifischen UEs, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens führen bzw. mit CTCAE-Grad ≥ 3 erfolgen soll. Die Streichung ist somit nicht sachgerecht und rückgängig zu machen.

2.3 Zusammenfassung und Fazit

Der pU hat die Auflagen und Empfehlung größtenteils umgesetzt. Die Abweichungen von den Auflagen sind nachvollziehbar und in der vorliegenden Situation angemessen.

Weiterer Anpassungsbedarf der Studienunterlagen ergibt sich bei den folgenden Punkten (siehe Abschnitt 2.2):

- Die Definition des Baselinewertes ist anzupassen.
- Die Ergänzung, dass bei der Auswertung der EORTC-Fragebogen der Tod als klinisch relevante Verschlechterung gilt ist rückgängig zu machen.
- Die Streichung der nicht schweren spezifischen UEs ist rückgängig zu machen.

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: 24.02.2025]. 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: 24.03.2025]. 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 autoleucl; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-130_anwendungsbegleitende-datenerhebung-brexucabtagen-autoleucl_rapid-report_v1-0.pdf.
4. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Kite Pharma. Real world effectiveness and safety of brexucabtagene autoleucl 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 [online]. 2022 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9334/2023-03-16_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Studienprotokoll.pdf.
5. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Kite Pharma. Real world effectiveness and safety of brexucabtagene autoleucl versus patient-individual therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL) registry study mandated by the G-BA; Statistical Analysis Plan V1.0 [unveröffentlicht]. 2022.

6. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, 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; Statistical Analysis Plan V2.0 [online]. 2023 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9661/2023-07-20_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Ueberpruefung-SP-SAP-Start-AbD_Studienunterlagen.pdf.

7. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, 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 2.0 [online]. 2023 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9661/2023-07-20_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Ueberpruefung-SP-SAP-Start-AbD_Studienunterlagen.pdf.

8. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Kite Pharma. Real world effectiveness and safety of brexucabtagene autoleucel versus patient-individual therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL) registry study mandated by the G-BA; Study Project Plan Version 3.0 [online]. 2023 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9958/2023-11-16_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_finale-Ueberpruefung_Studienunterlagen.pdf.

9. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, 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; Statistical Analysis Plan V3.0 [online]. 2023 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9958/2023-11-16_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_finale-Ueberpruefung_Studienunterlagen.pdf.

10. 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: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-136_brexucabtagen-autoleucel_addendum-zum-projekt-a21-130_v1-0.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel: Prüfung des Studienprotokolls (Version 2.0) und des statistischen Analyseplans (Version 2.0); 3.

Addendum zum Projekt A21-130 [online]. 2023 [Zugriff: 31.07.2023]. URL:

https://www.iqwig.de/download/a23-33_brexucabtagen-autoleucel_addendum-zum-projekt-a21-130_v1-0.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 4.

Addendum zum Projekt A21-130 [online]. 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL:

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

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom) – Finale Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2023 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6279/2023-11-16_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_finale-Ueberpruefung.pdf.

14. 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 – Änderung [online]. 2023 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6643/2024-06-06_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_2020-AbD-001_Forderung-Aenderung_BAnz.pdf.

15. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, 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 4.0 [unveröffentlicht]. 2025.

16. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, 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; Statistical Analysis Plan V4.0 [unveröffentlicht]. 2025.