

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus
großzelliges B-Zell-Lymphom);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 17. Juli 2025

Inhalt

A.	Beschreibung des Verfahrensablaufs.....	2
B.	Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....	3
C.	Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....	4
1.	Konzept des IQWiG	4
2.	Dokumentation des Beteiligungsverfahrens	4
2.1.	Unterlagen des Beteiligungsverfahrens	7
2.2.	Übersicht der Beteiligungen.....	13
2.3.	Wortprotokoll des Fachaustausches	17
2.4.	Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)	32
D.	Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	43
E.	Anhang der Zusammenfassende Dokumentation	44

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG AbD	12. Mai 2022 9. Juni 2022 18. Juli 2022 5. Dezember 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Januar 2025	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	16. April 2025	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	17. April 2025	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	15. Mai 2025	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	19. Mai 2025	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Durchführung Fachaustausch
AG AbD	16. Juni 2025 3. Juli 2025	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	8. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Juli 2025	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Loncastuximab tesirin. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), an der Beratung beteiligt, die Informationen liefern konnte, die relevante Hinweise auf bestehende Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin enthalten haben.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 16. Januar 2025 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 16. April 2025 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden die sachverständigen Stellen gemäß § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V 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 sowie zu dem Konzept des IQWiG (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) schriftlich zu äußern. Weiterhin wurde den sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V die Gelegenheit gegeben, sich in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses zur Erstellung des Konzeptes an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu beteiligen.

Zu diesem Zweck wurden das Konzept des IQWiG den sachverständigen Stellen zugesendet.

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	Fraunhoferstr. 9a	82152 Martinsried
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	iOMEDICO AG Ellen-Gottlieb-Straße 19	79106 Freiburg
German Lymphoma Alliance (GLA) Register	Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40	37099 Göttingen

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Kuno-Fischer-Strasse 8	14057 Berlin
Plattform der § 65c Register	Doctor-Eisenbart-Ring 2	39120 Magdeburg
Bayer Vital GmbH	Kaiser-Wilhelm-Allee 70	51368 Leverkusen
Janssen-Cilag GmbH	Johnson & Johnson Platz 1	41470 Neuss
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Arnulfstraße 29	80636 München
Menarini Stemline Deutschland GmbH	Grafenaustrasse 3	CH-6300 Zug
BeiGene Germany GmbH	Maximilianstr. 54	80538 München
AstraZeneca GmbH	Friesenweg 26	22763 Hamburg
MSD Sharp & Dohme GmbH	Levelingstraße 4a	81673 München
Gilead Sciences GmbH	Fraunhoferstraße 17	82152 München
AbbVie Deutschland	Mainzer Straße 81	65189 Wiesbaden
Regeneron GmbH	Pettenkoferstr. 18	80336 München
Novartis Pharma GmbH	Roonstraße 25	90429 Nürnberg
Roche Pharma AG	Emil-Barell-Straße 1	79639 Grenzach- Wyhlen
Incyte Biosciences	Perchtinger Straße 8	81379 München
Pfizer Pharma	Friedrichstraße 110	10117 Berlin
Takeda Pharma	Byk-Gulden-Str. 2	78467 Konstanz

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Nektar Therapeutics	455 Mission Bay Boulevard South	94158 San Francisco, Kalifornien

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Blu/DoS

Datum:
17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7
und 8 SGB V

per E-Mail

Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Loncastuximab tesirin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Zynlonta) zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

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 durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin· GKV Spitzenverband, Berlin·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin· Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung übermitteln wir Ihnen hiermit das vom IQWiG erstellte Konzept und möchten Ihnen gerne die Gelegenheit geben, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie dem Konzept des IQWiG bis zum

15. Mai 2025

schriftlich zu äußern.

- Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass die beigelegten Dokumente bis zur Veröffentlichung durch den G-BA vertraulich behandelt werden müssen. Bis zu diesem Zeitpunkt ist eine Veröffentlichung der Dokumente oder einzelner Inhalte nicht erlaubt. Die Weitergabe der beigelegten Dokumente oder die Wiedergabe einzelner Inhalte ist bis zur Veröffentlichung durch den G-BA nur an die mit der Stellungnahme befassten Personen der jeweiligen stellungnahmeberechtigten Organisation zulässig. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre schriftlichen Äußerungen, für die es keine spezifische Vorlage gibt und die frei gestaltet werden kann, einschließlich der referenzierten Literatur, reichen Sie bitte bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V ein:

<https://extern.portal.g-ba.de/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „2022-AbD-004_Loncastuximab: Beteiligungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

oder per Post (z. B. per CD/DVD) möglich:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

Ihre schriftliche Äußerung ist als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien einzureichen.

Hinweis: Folgende Dateibezeichnungen sind zu verwenden:

- für das Anschreiben: **Anschreiben_2022-AbD-004_ Loncastuximab**
- für die Stellungnahme: **SN_2022-AbD-004_ Loncastuximab**
- für die Literatur: **Nummerierung_Autor_JJJJ**

– Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **11. Juni 2025** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Berlin, den 17. April 2025

–
Mit freundlichen Grüßen

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 20. Mai 2025 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8
SGB V

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:
Dr. Annelie Blumrich
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Blu/DoS

Datum:
20. Mai 2025

**Fachaustausch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach
§ 35a Absatz 3b SGB V
Loncastuximab tesirin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-
Zell-Lymphoms**

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 5. Kapitel § 57 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses können die in das Verfahren eingebundenen, sachverständigen Stellen neben einer schriftlichen Beteiligung auch in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

Beteiligungsverfahrens für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):

- Loncastuximab tesirin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms

einen Fachaustausch anberaunt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 11. Juni 2025
um 10 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist die Swedish Orphan Biovitrum GmbH, pharmazeutischer Unternehmer für Loncastuximab tesirin, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Bitte teilen Sie uns bis zum 30. Mai 2025 per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Voraussetzung für die Teilnahme an dem Fachaustausch ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3. Die Offenlegungserklärung muss im Original zum Fachaustausch vorliegen.

- Bitte beachten Sie, dass der Fachaustausch in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Bei der Übersendung der Beschlussunterlagen wurden Sie bereits darauf hingewiesen, dass diese Dokumente bis zur Veröffentlichung durch den G-BA vertraulich behandelt werden müssen; gleiches gilt auch für die im Rahmen der Anhörung ausgetauschten Inhalte. Bis zu diesem Zeitpunkt ist eine Veröffentlichung der Dokumente oder einzelner Inhalte nicht erlaubt. Die Weitergabe der beigefügten Dokumente oder die Wiedergabe einzelner Inhalte ist bis zur Veröffentlichung durch den G-BA nur an die mit der Stellungnahme befassten Personen der jeweiligen stellungnahmeberechtigten Organisation zulässig.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

i. A. Arzneimittel

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	nein	22.04.2025
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	ja	15.05.2025
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	nein	--
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	nein	--
Roche Pharma AG	ja	14.05.2025
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	ja	14.05.2025
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	nein	--
German Lymphoma Alliance (GLA) Register	ja	13.05.2025
Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	ja	15.05.2025
Plattform der § 65c Register	ja	15.05.2025
Bayer Vital GmbH	nein	--
Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson	ja	14.05.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	ja	15.05.2025
Menarini Stemline Deutschland GmbH	nein	--
BeiGene Germany GmbH	nein	--
AstraZeneca GmbH	nein	--
MSD Sharp & Dohme GmbH	ja	14.05.2025
Gilead Sciences GmbH	ja	15.05.2025
AbbVie Deutschland	nein	--
Regeneron GmbH	ja	15.05.2025
Novartis Pharma GmbH	ja	15.05.2025
Incyte Biosciences	ja	16.05.2025
Pfizer Pharma	ja	14.05.2025
Takeda Pharma	nein	--
Nektar Therapeutics	nein	--
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	nein	--

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Roche Pharma AG	Frau Dr. Mårtensson; Frau Dr. Riplinger; Herr Martin
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	Frau Dr. Jänicke
German Lymphoma Alliance (GLA) Register	Frau Prof. Dr. Pott; Herr Prof. Dr. Lenz Frau Prof. Dr. Ohler
Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Frau Prof. Dr. Zeißig
Plattform der § 65c Register	Frau Kim-Wanner; Frau Dr. Weitmann; Herr Dr. Peters
Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson	Frau Dr. Mehnert Frau Dr. Huschens
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Frau Pedretti; Frau Pohl
MSD Sharp & Dohme GmbH	Frau Dr. Pfitzer; Frau Eberle
Gilead Sciences GmbH	Frau Dr. Reimeir Herr Dr. Finzsch
AbbVie Deutschland	Frau Dr. Steinbach-Büchert Frau Dr. Sternberg Herr Dr. Thaa Herr Dr. Hettinger
Regeneron GmbH	Fr. Briswalter; Fr. Dr. Rüb
Novartis Pharma GmbH	Herr Dr. Klebs; Frau Dr. Docter
Incyte Biosciences	Frau Baumeister; Herr Hellwig
Pfizer Pharma	Frau Schmitter; Herr Annacker

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Herr Prof. Dr. Wörmann
--	------------------------

2.2.3. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Mårtensson	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Martin	ja	nein	nein	nein	nein	ja
RUBIN Register						
Frau Dr. Jänicke	ja	ja	nein	ja	nein	nein
GLA Register						
Frau Prof. Dr. Pott	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Lenz	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Frau Prof. Dr. Ohler	nein	nein	nein	nein	nein	nein
ADT Register						
Frau Prof. Dr. Zeißig	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Plattform der § 65c Register						
Frau Dr. Kim-Wanner	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Frau Dr. Weitmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr PD Dr. Peters	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson						
Frau Dr. Mehnert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Huschens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Pedretti	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Pohl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Pfitzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Eberle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Gilead Sciences GmbH						
Frau Dr. Reimeir	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland						
Frau Dr. Steinbach-Büchert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Sternberg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Thaa	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Dr. Hettinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Regeneron GmbH						
Frau Briswalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Rüb	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Herr Dr. Klebs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Docter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Incyte Biosciences						
Frau Baumeister	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Hellwig	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma						
Frau Schmitter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Annacker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Mündliche Anhörung

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für
eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a
Absatz 3b SGB V: Fachaustausch

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
hier: Loncastuximab tesirin (2022-AbD-004) und
Epcoritamab (2022-AbD-018)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Juni 2025
von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr
– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland:**

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Frau Dr. Sternberg

Herr Dr. Thaa

Herr Dr. Hettinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Mårtensson

Frau Dr. Riplinger

Herr Martin

Angemeldete Teilnehmende der **Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN):**

Frau Dr. Jänicke

Angemeldete Teilnehmende der **Plattform der § 65c Register:**

Frau Dr. Kim-Wanner

Frau Dr. Weitmann

Herr Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmende der **German Lymphoma Alliance (GLA) Register:**

Herr Prof. Dr. Heß

Frau Prof. Dr. Pott

Frau Dr. Ohler

Herr Prof. Dr. Lenz

Angemeldete Teilnehmende des **Klinischen Krebsregisters Deutschland Krebsregister/Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V. (ADT):**

Frau Prof. Dr. Zeißig

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson:**

Frau Dr. Mehnert

Frau Dr. Huschens

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Pedretti

Frau Pohl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Pfitzer

Frau Eberle

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dr. Reimeir

Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Briswalter

Frau Dr. Rüb

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Docter

Herr Dr. Klebs

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Incyte Biosciences**:

Frau Baumeister

Herr Dr. Hellwig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma**:

Frau Schmitter

Herr Annacker

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vors.): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zum heutigen Fachaustausch im Rahmen der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung.

Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Heute vertrete ich Herrn Professor Hecken.

Der Fachaustausch, den wir heute durchführen, bezieht sich auf die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin und Epcoritamab. Die Wirkstoffe werden als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms nach mindestens zwei Vortherapien eingesetzt. Das Verfahren zur AbD wurde am 16. Januar 2025 eingeleitet, und vom IQWiG wurde das Konzept vom 16. April 2025 als Grundlage für unsere heutige Anhörung vorgelegt.

Schriftliche Stellungnahmen wurden eingereicht: vom Paul-Ehrlich-Institut, als betroffener Hersteller für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin von der Firma Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Die Firma wird an dem heutigen Fachaustausch nicht teilnehmen. Außerdem für den Wirkstoff Epcoritamab von der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen eingereicht: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Gilead Sciences GmbH, Incyte Biosciences, Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma, Regeneron GmbH und Roche Pharma AG. Außerdem Registerbetreiber: das Register der German Lymphoma Alliance, GLA, die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V., ADT, und die Plattform der § 65 c Register.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, die heute sehr umfänglich ist, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Ich werde die angemeldeten Personen aufrufen und bitte Sie, die Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie müssten anwesend sein Frau Dr. Steinbach-Büchert, Frau Dr. Sternberg, Herr Dr. Thaa und Herr Dr. Hettinger, für Roche Pharma Frau Dr. Mårtensson, Frau Dr. Riplinger und Herr Martin, für Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies, RUBIN, Frau Dr. Jänicke, für die Plattform der § 65 c Register Frau Dr. Kim-Wanner, Frau Dr. Weitmann und Herr Dr. Peters, für das GLA Register Herr Professor Dr. Heß, Frau Professor Dr. Pott, Frau Dr. Ohler und Herr Professor Dr. Lenz, für das Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister und die Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren Frau Professor Dr. Zeißig, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für Johnson & Johnson Frau Dr. Mehnert und Frau Dr. Huschens, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Pohl, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Pfitzer und Frau Eberle, für Gilead Sciences Frau Dr. Reimeir und Herr Dr. Finzsch, für Regeneron Frau Briswalter und Frau Dr. Rüb, für Novartis Pharma Frau Dr. Docter und Herr Dr. Klebs, für Incyte Biosciences Frau Baumeister und Herr Dr. Hellwig sowie für Pfizer Pharma Frau Schmitter und Herr Annacker. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, in das Thema einzuführen. Danach beginnen wir mit den Fragen, die aufgetaucht, sind und mit der Diskussion im Rahmen des Fachaustausches. Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer machen? – Frau Steinbach-Büchert, bitte schön.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, sich heute im Fachaustausch über eine mögliche

Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Epcoritamab beim rezidivierenden oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, kurz DLBCL, nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie auszutauschen. Wir möchten an dieser Stelle erwähnen, dass es im Vorfeld aus kartellrechtlichen Gründen keinerlei Abstimmung zwischen AbbVie und anderen Firmen gab und dass auch heute keine sensiblen Unternehmensinformationen ausgerichtet werden dürfen.

Mein Name ist Alma Steinbach-Büchert. Ich leite das Health Technology Assessment Team in der Onkologie bei AbbVie in Deutschland. Mit mir gemeinsam sind meine Kolleginnen und Kollegen da, die sich gerne vorstellen würden, wenn Sie erlauben, Herr Niemann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, selbstverständlich.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Guten Morgen, mein Name ist Kati Sternberg. Ich leite das Team Statistik in AMNOG und EU-HTA, und ich bin heute zuständig für alle statistischen und methodischen Fragestellungen.

Herr Dr. Hettinger (AbbVie): Guten Morgen, mein Name ist Jan Hettinger. Ich vertrete heute die medizinische Abteilung von AbbVie und bin entsprechend für alle medizinischen Fragen zuständig, die Sie an uns haben.

Herr Dr. Thaa (AbbVie): Guten Morgen auch von mir. Mein Name ist Bastian Thaa. Ich bin HTA-Manager in der Onkologie bei AbbVie.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Vielen Dank. – Heute geht es um den Austausch zu einer möglichen AbD bei Epcoritamab beim DLBCL. Ehrlich gesagt sind wir etwas überrascht, dass für Epcoritamab im Jahr zwei nach der Zulassung und Markteinführung in Deutschland ein Verfahren zur Forderung einer AbD eingeleitet wurde. Epcoritamab hat im Anwendungsgebiet inzwischen bereits zweimal die Nutzenbewertung durchlaufen, zunächst mit Orphan-Drug-Status und kürzlich gerade erst noch einmal, nachdem wir den Orphan-Drug-Status aus regulatorischen Gründen zurückgegeben haben. Eine AbD unter diesen Voraussetzungen zu beschließen, wäre ein absolutes Novum, und uns erschließt sich nicht, warum eine dritte Nutzenbewertung mit Daten aus einer AbD erforderlich sein sollte.

Der G-BA hat die Einleitung der AbD-Verfahren für gleich mehrere Wirkstoffe mit einer Gleichbehandlung dieser Wirkstoffe begründet und argumentierte, die Datenlücken seien identisch. Doch dem ist nicht so; denn nur für Epcoritamab läuft eine randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie, die die heute diskutierte Population und die passende Anwendung von Epcoritamab als Monotherapie umfasst. Das ist unsere konfirmatorische Studie, um die bedingte Zulassung in eine Vollzulassung umzuwandeln.

Diese Studie wurde nicht nur mit den Zulassungsbehörden, sondern auch mit dem G-BA in zwei Beratungsgesprächen besprochen. Die Studie wurde damals so aufgesetzt, dass sie für die Nutzenbewertung geeignet ist, auch wenn sich inzwischen die Therapielandschaft teilweise geändert hat. Diese randomisiert kontrollierte Studie generiert relevante Evidenz im Anwendungsgebiet, und zwar noch weit vor einer etwaigen AbD, und das auch noch mit einem grundsätzlich höheren Evidenzgrad. Eine AbD für Epcoritamab ist schon deshalb aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt.

Hinzu kommen aber noch vier weitere Punkte, deretwegen im vorliegenden Fall eine AbD nicht angemessen, nicht verhältnismäßig und auch nicht realisierbar ist. Der erste Punkt bezieht sich auf die Erreichung des Effektes, den wir in der AbD zeigen müssten. Eine AbD ist keine randomisierte Studie, deshalb muss man für Einflussfaktoren adjustieren und braucht mehr Patienten als in einer randomisiert kontrollierten Studie, um Effekte statistisch eindeutig belegen zu können.

Das IQWiG hat in seinem Konzept eine konkrete Fallzahl für Epcoritamab nicht ausgewiesen, sondern nur erwähnt, dass der aufzudeckende Effekt ein Hazard Ratio von 0,36 erfordern würde. Das würde bedeuten, dass mit Epcoritamab je nach zVT-Option ein medianes

Gesamtüberleben von 31 bis 43 Monaten erreicht werden müsste. Das halten wir klinisch für absolut unrealistisch. Zum Vergleich: In der Zulassungsstudie wurde mit Epcoritamab ein medianes Gesamtüberleben von 19,4 Monaten erzielt. Ich möchte ausdrücklich betonen, dass das ein sehr guter und bislang einzigartiger Wert in diesem Therapiegebiet ist.

Mein zweiter Punkt adressiert die erwartbar sehr lange Laufzeit der AbD. Es wäre eine sehr große Herausforderung, überhaupt genügend Patienten für die AbD zu rekrutieren, zumal es im vorliegenden Fall mit drei parallelen Datenerhebungen in derselben Population logistisch besonders komplex wäre. Das heißt, eine AbD würde sehr viele Jahre dauern und sich wahrscheinlich weit ins nächste Jahrzehnt hineinziehen. Bis dahin fällt Epcoritamab möglicherweise nicht mehr unter das AMNOG.

Mein dritter Punkt behandelt die sehr rasche Dynamik in der Therapielandschaft des DLBCL. Wir gehen davon aus, dass die Fragestellung der AbD in Kürze nicht mehr versorgungsrelevant sein wird; denn bispezifische Antikörper, zu denen Epcoritamab zählt, rücken bereits heute in frühere Therapielinien. So ist davon auszugehen, dass sie ab der Drittlinie zukünftig entsprechend weniger eingesetzt werden. Eine AbD wäre damit ein enormer Dokumentationsaufwand für einen erwartbar nicht relevanten Erkenntnisgewinn.

Schließlich mein letzter, vierter Punkt, die vermeintliche Gleichbehandlung der Wirkstoffe und die Beschränkung der Versorgungsbefugnis: Die Gleichbehandlung wurde für die Einleitung der vier AbD-Beratungsverfahren im Anwendungsgebiet initial als Begründung angeführt. Diese Begründung gilt nicht mehr; denn der G-BA hat letzte Woche das Verfahren zu Glofitamab eingestellt. Es wird also nicht für alle vier Wirkstoffe im Anwendungsgebiet eine AbD geben und damit auch nicht für alle eine Beschränkung der Versorgungsbefugnis. Wir stufen das als ungerechtfertigte Benachteiligung von Epcoritamab ein.

Zusätzlich beeinträchtigt es die Rekrutierung in einer AbD erheblich, wenn die Ärzte einen anderen bispezifischen Antikörper uneingeschränkt einsetzen können. Ist es dann für die Ärzte nicht naheliegend, stattdessen einfach den bispezifischen Antikörper einzusetzen, der keiner AbD unterliegt, den man ohne Dokumentationsaufwand, ohne Hürden und ohne Einschränkungen verwenden kann? Eine AbD zu Epcoritamab kann unter diesen Umständen nicht gelingen.

Zusammengefasst: Wir erachten die AbD für Epcoritamab als nicht zielführend und nicht verhältnismäßig. Erstens: Es läuft eine RCT mit Epcoritamab, die zeitnah höhergradige Evidenz als eine mögliche AbD liefern wird. Zweitens: Der Effekt, der in der AbD aufgrund der methodischen Anforderungen gezeigt werden müsste, ist klinisch absolut unrealistisch. Drittens: Die Ergebnisse der möglichen AbD würden viel zu spät kommen, als dass sie noch in diesem dynamischen Anwendungsgebiet relevant wären, und viertens: Den Ärzten steht eine Alternative aus der gleichen Wirkstoffklasse zur Verfügung, die keiner AbD unterliegt.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns nun auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Steinbach-Büchert. – Ich möchte mit Fragen an die Registerbetreiber beginnen. Es sind zwei Fragen, aber ich mache das getrennt. Es sollen mehrere AbD in einem Register durchgeführt werden. Wie schätzen Sie die mögliche praktische Umsetzung als eine Plattformstudie ein, insbesondere im Hinblick auf die Zusammenarbeit mit den verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen sowie der Erstellung eines Masterprotokolls? – Wer mag dazu etwas sagen? – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA Register): Vielleicht darf ich kurz beginnen: Grundsätzlich, so wie in unserer Stellungnahme beschrieben, halten wir die Durchführung innerhalb einer Plattform für möglich. Wir haben uns im Vorfeld mit dem RUBIN-Register ausgetauscht. Auch hier wäre eine Kooperation möglich. Das heißt, die technische Umsetzung ist zu adressieren. Auch das parallele Betreiben wäre unter einheitlichen Standards möglich. Das würden wir positiv sehen. Tatsächlich bräuchte es allerdings klare Regelwerke, wie in der Versorgungsbreite eine

Teilnahme aller versorgenden Einrichtungen möglich gemacht werden würde. Wir haben einen entsprechenden Vorschlag in unserer Stellungnahme unterbreitet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Heß. – Gibt es dazu seitens der Register noch weitere Hinweise? – Frau Jänicke, bitte.

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Ich schließe mich Herrn Heß an. Das wäre aus unserer Sicht kein Problem. Es müsste gut abgestimmt sein. Aber auf technischer Ebene sehen wir keine Hürden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ich schließe eine zweite Frage an: Wie bewerten Sie die Umsetzbarkeit der AbD in Bezug auf die Fallzahlen, insbesondere unter Berücksichtigung der erforderlichen Rekrutierung für mehrere zu bewertende Wirkstoffe? Welche Voraussetzungen müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine gemeinsame Nutzung der Daten zu den Komparator-Therapien für die AbD-Studien zu ermöglichen? – Wollen Sie starten, Frau Jänicke?

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Wir sehen ähnliche Herausforderungen, wie sie eben angesprochen wurden. Sofern nicht für alle vergleichbaren Medikamente die gleichen Auflagen bestehen, sehen wir das Risiko, dass es für die Zentren, die sich in ihrer Therapiewahl frei entscheiden können, unattraktiv oder weniger attraktiv ist, ein Medikament auszuwählen, wofür noch ein zusätzlicher Dokumentationsaufwand besteht, als ein Medikament, für das dieser Dokumentationsaufwand nicht besteht und dass das die Rekrutierung behindern könnte. Ansonsten, wenn es diese Probleme nicht gäbe, wenn für alle Medikamente die gleichen Auflagen bestünden, sehen wir weniger Schwierigkeiten bezüglich der Rekrutierung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA Register): Dem schließen wir uns an. Das zweite ist die Fallzahl. Wir müssen zugeben, als wir die initiale Anfrage erhalten haben, haben wir die im Detail noch nicht so nachvollziehen können. Wir würden gerne noch einmal über den statistischen Analyseplan diskutieren und den mitbesprechen, wenn es soweit kommen sollte.

Ich darf noch einen Punkt ergänzen: Im Gegensatz zu anderen Therapiestrategien sind bispezifische Antikörper breit verfügbar, auch in vielen Zentren, die vielleicht zurzeit nicht in einer Registerstruktur teilnehmen. Hierfür müsste ein niederschwelliges Angebot gemacht werden, wie diese Zentren die Patienten einbringen könnten. Das ist sicherlich eine Herausforderung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Kim-Wanner, bitte.

Frau Dr. Kim-Wanner (Plattform der § 65 c Register): Ich möchte gerne für die klinischen Krebsregister sprechen. Für die klinischen Krebsregister gibt es eine Meldepflicht. Das heißt, die Daten stehen von allen Patienten und Patientinnen flächendeckend intersektoral zur Verfügung, auch für das diffus-großzellige B-NHL. Wir sehen bei anderen Entitäten, dass durchaus nach einer Zulassung die Therapien in der realen Versorgungssituation etwa nach zwei bis drei Jahren in der Fläche ankommen.

Wenn wir konkurrierende Medikamente haben, sehen wir eine Verlängerung der Flächendeckung, also dass es in der Realität ankommt. Wir denken, dass diese Behandlungspräferenz, die vorher angesprochen wurde, in der Versorgungsqualität zu sehen ist und dies bei einer Registerstudie berücksichtigt werden muss, auch hinsichtlich der Fallzahlen. Hier wird es sicherlich Probleme geben. Wir würden dem zustimmen. – Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Rückfrage an Frau Jänicke. Sie haben gesagt, dass die AbD dann möglich wäre, wenn für alle bispezifischen Antikörper die gleichen Voraussetzungen gelten würden, besonders deshalb, weil es ansonsten für einzelne einen erhöhten Dokumentationsaufwand gäbe. Die Voraussetzung dafür wäre doch eigentlich, dass die austauschbar wären, dass die ärztliche Wahl am Ende nur noch vom Dokumentationsaufwand

abhängt und nicht von anderen Faktoren. Ist das so? Oder gibt es Unterschiede, wann welche der bispezifischen Antikörper eingesetzt werden? Wenn das so wäre, müsste dieser erhöhte Dokumentationsaufwand ein nachgelagertes Argument sein.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Vervölgyi. – Wer möchte darauf antworten? – Frau Jänicke, bitte.

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Darauf möchte ich eher nicht antworten, weil ich Epidemiologin, kein Kliniker bin. Ich kann es nur aus epidemiologischer Sicht beurteilen. Nach meinem Wissen sind die vier Produkte, die wir im Markt haben, in einer ähnlichen Indikation zugelassen. Insofern ist meine Vermutung, dass sich der Arzt, wenn die für ihn ähnlich wirksam sind, aufgrund der Datenlage in der gleichen Indikation zugelassen sind, eher für ein Produkt entscheidet, bei dem er keinen zusätzlichen Dokumentationsaufwand hat. Ich glaube, hierzu kann ein Kliniker besser Auskunft geben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Jänicke. – Herr Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA Register): Ich kann als Kliniker antworten. Es geht um den Vergleich Epcoritamab/Glofitamab. Aktuell ist völlig unklar, ob es irgendwelche Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit oder der Verträglichkeit gibt. Das sind beides Zulassungen aufgrund von Phase-II-Studien. Die wurden nie miteinander verglichen. Es gibt noch keine Real-World-Daten, die suggerieren würden, dass der eine oder andere besser ist. Die Unterschiede sind hauptsächlich Applikationen. Das Glofitamab ist i.v. Das Epcoritamab wird subkutan appliziert. Aber auch das ist ein schwaches Argument, sodass wir in der Regel in der klinischen Versorgung, so schreiben wir es auch in der Leitlinie, ich bin Leitlinienerstautor des DLBCL, keine Empfehlung geben. De facto wäre es sicherlich so, wenn ein Medikament mit einem größeren bürokratischen Aufwand verbunden ist, würde man eher das andere einsetzen. Harte Kriterien, den einen oder anderen bispezifischen Antikörper in der dritten Linie zu geben, gibt es nicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich stimme Herrn Lenz grundsätzlich zu. Wir sollten allerdings auch sagen, dass wir im Moment großen Wert darauf legen, dass die Entscheidungen für diese finanziell aufwendigen Therapien in Tumorboards gefällt werden. Man könnte sich vorstellen, dass Tumorboards an der wissenschaftlichen Evidenz Interesse haben. Dann würde das Argument genau umgekehrt gehen, wenn die entsprechende Empfehlung wäre, sich zu beteiligen. Aber das ist keine Versorgungsforschung, sondern ich möchte deutlich machen, dass das ... (akustisch unverständlich) ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte gerne eine Nachfrage zu den Fallzahlen, die Sie in den Registern RUBIN und dem anderen bewältigen können, stellen. Das IQWiG geht in seinen Fallzahl-Szenarien von einer Vollerhebung aus. Können Sie ungefähr abschätzen, wie viele Zentren, die potenziell für die Verordnung dieser Antikörper oder dieser Wirkstoffe infrage kämen, jetzt schon bei Ihnen sind? Liegt das schon im Bereich nahe an einer Vollerhebung, oder bewegt sich das eher im unteren prozentualen Bereich? Wie ist der Stand derzeit?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte darauf antworten? – Frau Ohler, bitte.

Frau Dr. Ohler (GLA Register): Ich kann gerne für das GLA-Register eine Antwort geben. Das GLA-Register läuft erst seit anderthalb Jahren. Ich bin auch keine Klinikerin, aber soweit ich weiß, kommen über 500 Zentren in Deutschland infrage, die diese Medikamente verordnen. Wir haben bislang im GLA-Register noch nicht diese Anzahl an Zentren aktiviert. Sicherlich

muss man über eine Kooperation mit dem RUBIN-Register sprechen, um eine möglichst hohe Anzahl an Zentren zu aktivieren. Wir haben im GLA-Register momentan 30 Zentren aktiv.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Jänicke, könne Sie für das RUBIN etwas sagen?

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Ich überlege gerade. Wir haben zurzeit knapp 100 Zentren aktiv. Der Punkt ist, dass das GLA-Register und auch unser Register auf einer Stichprobe beruhen. Das ist ein anderes Funktionskonzept als die Landeskrebsregister, die eine Vollerfassung haben. Mein Verständnis bezüglich der AbD war bislang, wenn eine AbD mit der Auflage kommt, diese durchzuführen, dass sich dann alle Zentren, die dieses Produkt einsetzen wollen, dem entsprechenden Register anschließen können und dass damit die Registerteilnehmerzahl steigen würde. Ich gehe davon aus, dass nicht alle Zentren in Deutschland, wir haben wirklich viele onkologische Zentren in Deutschland, diese doch kleine Patientengruppe sehen und damit auch dieses Produkt einsetzen würden. Kurze Antwort auf diese Frage: GLA- und RUBIN-Register haben sicherlich zurzeit nicht alle Zentren in Deutschland in ihren Registerplattformen, aber wir könnten die zusätzlichen Zentren im Rahmen einer AbD aufnehmen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Nink, Sie haben dazu eine Nachfrage?

Frau Nink: Ja. Ich wollte erläutern: Wir haben keine Fallzahlschätzung im Konzept gemacht. Das heißt, die Patientenzahlen, die jetzt erst einmal in diese orientierende Betrachtung von Fallzahlsszenarien eingegangen sind, sind die Zahlen an Patientinnen und Patienten, die gemäß vorangegangenen Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses im Anwendungsgebiet in Deutschland sind.

Ich habe eine Nachfrage an das GLA-Register. Sie haben in Ihrer Stellungnahme beschrieben, dass Sie alternative Mechanismen vorschlagen, wie es einfacher sein kann, Patientinnen und Patienten einzuschließen. Ich habe das auch so verstanden, solche einzuschließen, wo die Zentren eigentlich im Register noch nicht beteiligt sind. Es wurden dezentrale Dokumentationsoptionen und AbD-spezifische erleichterte Teilnahmeoptionen für Patienten benannt. Vielleicht könnten Sie etwas näher erläutern, was Sie sich darunter vorstellen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Nink. – Herr Professor Heß, Sie haben sich gemeldet. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Heß (GLA Register): Das war der Punkt, weshalb ich mich gemeldet habe. Es ist so, dass die Medikamente zunehmend in die Breite kommen. Das heißt, immer mehr Zentren werden sich das zutrauen. Umgekehrt würde man für eine AbD alle Patienten brauchen, um die Fallzahl abzuschätzen. Jetzt darf man den Aufwand, der mit der Dokumentation und der Teilnahme verbunden ist, nicht unterschätzen, sowohl für die kleinen Zentren, die vielleicht wenige Patienten haben, als auch für die Registerbetreibung. Eine formale Aktivierung dauert Zeit. Das ist ein aufwendiger Prozess.

Es gibt zum Beispiel Compassionate Use Programme, wo Patienten angemeldet werden. Man könnte sich einen ähnlichen Prozess vorstellen, dass Zentren, die wenige Patienten haben, bei den Registern die Patienten wie in einem Compassionate Use Programm anzeigen können, darüber ein Einverständnis generiert wird und dann die medizinischen Dokumente den zentralen Dokumentationseinheiten zur Verfügung gestellt werden. Das löst das Problem, dass zum Beispiel kleine Praxen oder kleinere Versorgungszentren keine Dokumentationsressourcen haben, um das zu machen.

Das wäre aus unserer Sicht, aus Registerbetreibersicht, ökonomisch, da wir nicht 500 Zentren aktivieren können, die ansonsten sehr geringe Fallzahlen dokumentieren. Das war die Idee, die wir damit verbunden haben. So könnte man sich das vorstellen. Das würde auch den finanziellen Aufwand für die AbD insgesamt reduzieren, weil man nicht jedes Zentrum voll aktivieren müsste. Es könnte ein gutes Modell sein, wenn man zukünftig solche Dinge aufsetzt. Das ist der Hintergrund.

Klar ist aber auch, an dem Punkt muss ich zustimmen, wie gesagt, wenn es eine Versorgungsalternative für die kleinen User-Zentren gibt, dann wird wahrscheinlich der Reiz, einen AbD-freien Ansatz zu wählen und sich der Dokumentation zu entziehen, doch groß sein. Das ist ein Problem, das für die Fallzahl entstehen könnte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Heß. – Gibt es dazu noch Positionierungen? – Das ist nicht der Fall. – Herr Jantschak von der KBV, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Heß und Frau Jänicke zum Thema der Rekrutierbarkeit der Patienten. In der Stellungnahme habe ich gelesen, dass man von einer jährlichen Neurekrutierung von ungefähr 500 Patienten ausgeht, davon 40 bis 50 mit Krankheitsrückfall. Wir haben über die Anzahl möglicher Zentren diskutiert, die zur Rekrutierung beitragen können. Meine Frage geht um die konkrete Population, für die die AbD erfolgen soll. Wie viele Patienten können für die Drittlinie DLBCL rekrutiert werden, die für die CAR-T-Zellbehandlung bzw. die Stammzelltransplantation ungeeignet sind?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Jantschak. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA Register): Ich kenne die aktuellen epidemiologischen Zahlen nicht, aber wenn man es grob herunterbricht, wir haben ungefähr 15.000 Neudiagnosen von Lymphomen, die Hälfte ist DLBCL, ich sage einmal 7.500. Wenn man es ganz grob nimmt, es mag mich der eine oder andere schlagen, aber ich würde jetzt sagen, 40 Prozent Rezidive, wenn ich von 7.500 herunterkomme, bin ich ungefähr bei 2.500 bis 3.000 Fällen. Davon ist ungefähr sicherlich die Hälfte jünger und würde einen CAR-Ansatz verfolgen, von denen es wiederum die Hälfte bis dahin nicht schafft.

Die andere Hälfte wäre älter, von denen, sagen wir einmal, die eine Hälfte so alt wäre, dass diese intensiven Therapien nicht mehr infrage kommen. Das heißt, wenn man das herunterbricht, bleiben von 3.000 Patienten im Rezidiv vielleicht am Ende des Tages 500 Kandidaten im Jahr, die dafür infrage kommen. Ich weiß nicht, Georg, ob Du das anders siehst, aber das wäre meine Abschätzung. Vielleicht haben die Firmen auch eine Abschätzung. Aber das, würde ich erwarten, ist ungefähr realistisch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA Register): Vielleicht kann ich das kurz kommentieren: Inhaltlich sehe ich das wie Professor Heß. Der einzige Punkt, der zu bedenken ist, ist, dass sich die Therapielandschaft beim DLBCL signifikant verändert. Wir haben seit etwa vier, sechs Wochen eine Zulassung für Glofitamab/GemOx in der zweiten Therapielinie. Es gibt eine voll rekrutierte Phase-III-Studie Epcoritamab in der Erstlinie mit Chemoimmuntherapie. Gut, da weiß niemand, was da passiert. Aber allein die Zulassung von Glofitamab/GemOx wird den Therapiestandard signifikant verändern, weil wir die Bispezifischen in der zweiten Linie einsetzen. Wenn jemand auf so einen Ansatz nicht anspricht, wird man in der dritten Therapielinie keine bispezifischen Antikörper mehr machen oder in der Regel zumindest nicht. Das wird Einfluss auf die Zahl haben. Das ist unzweifelhaft. Das ist ganz konkret. Letztendlich, glaube ich, ist die Annahme, wenn man sich alle Phase-II-Studien anschaut, dass es weitere innovative Ansätze in der zweiten Linie und in der Erstlinie gibt. Das anzunehmen, ist, glaube ich, realistisch. Das heißt, über kurz oder lang wird diese Zahl signifikant geringer werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Hettinger, bitte.

Herr Dr. Hettinger (AbbVie): Aus Sicht der Firma AbbVie wird sich die Therapielandschaft in Zukunft deutlich verschieben. Wie gesagt, es laufen mehrere pivotale Phase-III-Studien, die eine Zulassung von bispezifischen Antikörpern in den früheren Linien in Zukunft begründen könnten. Wie Herr Lenz sagte, ist das eine Entwicklung, die aktuell schon stattfindet. In die Zukunft schauend, kann man sagen, dass wir nicht mehr von vielen Jahren reden, sondern wenigen Jahren, wann diese Entwicklung stattfinden wird, gerade wenn wir auf die Daten schauen, wann diese Studien auslesen werden.

Durch den früheren Einsatz der bispezifischen Antikörper, gerade in der Erstlinie, gehen wir davon aus, dass zum einen die Heilungsraten in den frühen Linien steigen werden. Damit kommen absolut weniger Patienten in der Drittlinie an. Weiterhin ist es so, falls Patienten in einer früheren Therapielinie einen bispezifischen Antikörper bekommen und vielleicht auf diesen refraktär sind, dann wird der Patient sicherlich in der Folgelinie nicht nochmals den bispezifischen Antikörper bekommen. Daher haben wir Punkte, die die Patientenrekrutierung in einer AbD deutlich beeinflussen werden. Hinzu kommen noch andere Punkte, die die Rekrutierung beeinflussen werden, wie der Wegfall von Glofitamab in einer AbD. Insofern entstehen hier Ausweichmöglichkeiten, und es kommen nicht alle 500 Patienten, die genannt wurden, in der Realität für eine AbD in Frage.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Hettinger. – Gibt es dazu weitere Positionierungen oder Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Anschlussfrage an Herrn Heß und Frau Jänicke. Das Loncastuximab ist seit ungefähr zwei Jahren zugelassen, und Epcoritamab, das haben wir heute gehört, ist im Jahr zwei nach der Zulassung. Können Sie sagen, wie viele Patienten Sie bislang unter diesen beiden Wirkstoffen rekrutieren konnten?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA Register): Wir haben es nicht ausgewertet. Ich weiß nicht, ob Frau Ohler das im Moment sieht. Es ist sicherlich so, dass wir mehr bispezifische Antikörper sehen als Antibody-drug conjugates. Das Loncastuximab ist sicherlich von der therapeutischen Linie tendenziell noch eine Linie weiter hinten. Sie wissen, dass man pro Linie ungefähr 50 Prozent der Zahl der vorausgegangenen Linie verliert. Das ist sicherlich ein geringerer Umfang. Ich kann es Ihnen aber auf die Zahl genau nicht sagen. Wir sehen aber, dass das Uptake im letzten Jahr begonnen hat. Wenn wir die Daten von vor zwei oder drei Jahren sehen, haben wir kaum Patienten. Es ist zu erwarten, dass das ab 2025/2026 signifikant mehr sein wird. Aber ich gebe gerne an RUBIN weiter.

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Wir können zurzeit auch keine Zahlen nennen, weil diese spezifische Kohorte zurzeit bei uns in der Rekrutierungspause ist. Das heißt, wir haben auch keine aktuellen Zahlen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Sternberg, bitte.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Ich möchte auf die Fallzahlplanung, weil die viel diskutiert wurde, und auch auf das Konzept des IQWiG zurückkommen: Frau Nink hat erwähnt, dass das IQWiG-Konzept keine Fallzahlplanung beinhaltet, sondern nur Fallzahlscenarien, die ich gerne noch einmal in den Kontext der Indikation setzen möchte. Zum einen: Wenn wir uns die Daten aus den klinischen Studien anschauen, die im IQWiG-Konzept verzeichnet sind, und genauer hinschauen, was wir an medianem Gesamtüberleben haben bzw. was daraus als Hazard Ratio resultieren würde, dann sehen wir, dass, so gut die Epcoritamab-Daten auch sind, mit den Daten dieser klinischen Studie nicht über ein Hazard Ratio von 0,5 kämen. Das ist aber Voraussetzung, methodische Voraussetzung für eine AbD, damit die AbD sinnvoll machbar ist.

Das heißt als Schlussfolgerung, auch mit einer unendlichen Anzahl an Patienten und egal, wie viele Patienten ich in der Indikation habe, kann ich mit diesen Voraussetzungen dieses Hazard Ratio von 0,5 nicht erreichen.

Ich sehe jetzt schon den Einwand, ja, aber wir wissen nicht, ob wir die Daten innerhalb der AbD reproduzieren können. Das ist noch relativ unklar. Ich möchte auch gerne in den Kontext setzen, wie das Ganze aussieht. Wenn wir uns ein Beispiel herausnehmen, das das IQWiG in seinem Konzept auch herausgepickt hatte, das war ein Hazard Ratio von 0,36, wie wir das erreichen können. Das können wir mit Epcoritamab nur erreichen, wenn wir ein medianes Gesamtüberleben von 30 bis 40 Monaten für Epcoritamab haben, verglichen mit Pola-BR oder Tafa-Len. Spezifisch bei Tafa-Len waren es, glaube ich, 43 Monate. Das müssten wir erreichen, um mit dieser Fallzahl einen Zusatznutzen generieren zu können. Das ist klinisch nicht sinnvoll,

nicht realistisch. Wir haben in unserer Zulassungsstudie ein medianes Gesamtüberleben von 19,4 Monaten gezeigt, und ja, das muss sich in der AbD nicht exakt so realisieren. Aber die Größenordnung, davon gehen wir stark aus, wird erhalten bleiben. Da sind 40 Monate absolut unrealistisch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Dr. Sternberg. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Wir waren direkt angesprochen und möchten gerne etwas dazu sagen. Eigentlich möchte ich gerne etwas zu zwei Aspekten sagen, einmal zu dem Thema, wie groß der Effekt sein muss, und zu dem Thema orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien. Das eine ist, dass immer gesagt wird, wir müssen so einen großen Effekt zeigen. Man muss, glaube ich, zwischen dem Effekt unterscheiden, den es gibt, und dem, was wir in einer AbD beobachten. Der beobachtete Effekt in einer AbD setzt sich aus dem wahren Effekt plus oder minus der Verzerrung, die wir dadurch haben, dass wir in der AbD eine größere Unsicherheit haben, zusammen.

Der wahre Effekt muss entsprechend nicht so groß sein. Der kann weitaus kleiner sein als die verschobene Nullhypothese. Das wollte ich noch mal einmal erläutern. Das, was Sie in der AbD beobachten, muss nicht unbedingt der wahre Effekt sein, sondern die verschobene Nullhypothese ist dafür da, diese Unsicherheiten an der Stelle mit einzupreisen.

Das andere ist, dass ich gerne noch einmal die Fallzahlszenarien erläutern würde, weil da, glaube ich, etwas durcheinander geht. Das eine ist, dass wir in dem Konzept, das habe ich schon erläutert, keine Fallzahlschätzung gemacht haben. Wir machen sowieso keine Fallzahlplanung, weil das eben genannt wurde. Es ist Aufgabe des pharmazeutischen Unternehmers, die Fallzahlplanung zu machen. Wir haben keine orientierende Fallzahlschätzung gemacht, einfach, weil wir die vorliegenden Daten zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Komparatoren gesichtet haben und nicht beurteilen konnten, ob die Studienpopulationen, die in den jeweiligen Daten enthalten waren, irgendwie ansatzweise vergleichbar sind, insbesondere im Hinblick darauf, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten ist, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen. Das konnten wir nicht ableiten. Deshalb konnten wir aus diesen Daten keine Fallzahlschätzung ableiten, und das haben wir auch nicht gemacht.

Was wir gemacht haben, ist eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien, und da werden keine Fallzahlen geschätzt, sondern ausschließlich ein aufdeckbarer Effekt dargestellt. Das heißt, es sind die Patientenzahlen im Anwendungsgebiet aus den vorangegangenen G-BA-Beschlüssen eingegangen. Das war eine Spannweite von 500 bis 700 Patientinnen und Patienten, was sich in der Größenordnung mit dem deckt, was Herr Heß angeführt hat. Für diese Fallzahlen wurden aufdeckbare Effekte geschätzt mit den Kriterien einer Power von 80 Prozent, einer verschobenen Nullhypothese und einem Signifikanzniveau von 0,05 und unter Bezug auf die Proportional Hazards Annahme. Weitere Verteilungen, spezifische Verteilungen sind nicht angeschaut worden, und das sagt auch nichts darüber, ob es diesen Effekt gibt.

Was wir gemacht haben, ist, dass wir bei der Schätzung der Ereignisanteile, die in diese Szenarien eingegangen sind, die Ergebnisse zu den Vergleichstherapien und Komparatoren ein Stück weit als Anker haben einfließen lassen, welche Ereignisanteile wir ansetzen. Aus den Fallzahlszenarien können Sie nicht ablesen, ob es den Effekt gibt, sondern es beschreibt ausschließlich, welcher Effekt aufdeckbar wäre. Das wollte ich hierzu klarstellen. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Nink. – Frau Schier von der DKG, bitte.

Frau Dr. Schier: Ich will zu den Registern und den konkreten Zahlen, die Sie dort bisher erhoben haben, nachfragen, auch wenn das bisher ohne Erfolg war. Sie haben in den Stellungnahmen geschrieben, Sie haben bisher 741 Patienten im GLA-Register eingeschlossen.

Können Sie dazu noch mehr sagen? Welche Patienten sind das? Sind das Erstdiagnosen? Wie viele davon sind dritte Linie? Dazu müssten Sie Daten vorliegen haben, sodass ich nicht verstehe, warum Sie nicht nennen können, wie viele Patienten konkret ab der dritten Linie im Register eingeschlossen sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Heß, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Heß (GLA Register): Das sind viele Dinge. Wir schließen keine Patienten ab der dritten Linie ein, sondern wir dokumentieren den gesamten Krankheitsverlauf. Das ist das erste. Das bedeutet, dass nur ein Teil der Patienten bis in die dritte Linie kommt. Das ist auch klar. Ein Großteil ist erfreulicherweise geheilt. Ein Teil bekommt eine zweite Linie, wenige bekommen die dritte Linie.

Das Register hat vor anderthalb Jahren gestartet. Wir haben mittlerweile über 800 Patienten rekrutiert, und ungefähr zwei Drittel der Patienten sind in diesem Zeitraum letztendlich diagnostiziert worden. Das hat zur Folge, dass viele Patienten noch nicht so weit im Therapiefluss sind, dass die dritte Linie schon stattfindet. Das Zweite: Wir sind ein akademisches Register und haben einen gewissen Dokumentationsverzug. Das ist nicht eine klinische Studie, die wir hier haben, in der wir Deadlines von vier Wochen haben. Wir arbeiten mit Remindern auf einer Jahresbasis. Das heißt, wir hinken etwas hinterher.

Frau Ohler war so nett und hat in der Zwischenzeit nachgeschaut. Wir haben ungefähr 20, 25 Patienten mit einem bispezifischen Antikörper im letzten Jahr dokumentiert. Aber darin ist ein Verzug, das muss man sagen. Ich gebe gerne noch einmal weiter. Aber ich denke, die Situation ist bei Frau Jänicke nicht vollkommen anders.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Heß. – Frau Jänicke, können Sie ergänzen?

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Ich schließe mich dem an. Auch wir rekrutieren ab der ersten Linie. Es braucht eine gewisse Zeit, bis die Patienten in höhere Linien kommen, wenn sie da überhaupt hinkommen, weil ein Teil geheilt wird. Unsere spezifische Situation ist, dass wir im RUBIN seit 2022 keine neuen Patienten mit DLBCL aufnehmen und deshalb zurzeit keine aktuellen Drittlinientherapien haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Entschuldigung, Nachfrage: Habe ich das richtig verstanden, seit 2022 keine neuen Patienten?

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Es ist im Moment eine Rekrutierungspause. Das Projekt läuft. Das steht, es läuft in den anderen Indikationen, aber aus finanzierungstechnischen Gründen nehmen wir zurzeit keine neuen Patienten mit DLBCL auf.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte gern zu einem anderen Thema kommen, das von Professor Lenz angesprochen worden ist. So eine AbD bedarf auch einer medizinischen Fragestellung. Es wurde in dem letzten Fachaustausch zur Odronektamab zu dem Thema gesprochen, dass, Herr Heß hatte es so genannt, glaube ich, das Window of Opportunity da sei, dass diese Fragestellung bei Abschluss der AbD noch eine wirklich relevante Fragestellung für die Versorgung ist, sprich: ob diese Patienten in der dritten Linie noch mit diesen Antikörpern behandelt werden. Wir haben gerade gehört, es ist bereits eine Kombination mit Glofitamab zugelassen. Nach unserer Kenntnis gibt es eine Studie zu Loncastuximab, die demnächst abgeschlossen wird, auch zur Zweitlinie oder ab der Zweitlinie. Wie wir der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers entnommen haben, steht es zu Epcoritamab auch kurz bevor. Deshalb meine konkrete Frage an Herrn Heß: Glauben Sie, dass dieses Window of Opportunity noch sehr weit ist, vor allem vor dem Hintergrund der Probleme, die dort kommen werden, hier ausreichend Zentren zu rekrutieren und in diese Studie einzuschließen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA Register): Die Situation verändert sich dynamisch. Professor Lenz hat das dargestellt. Wir haben in der zweiten Linie eine veränderte Situation, weil wir dort eine erste Zulassung haben. Ich meine, es ist müßig zu spekulieren, ob die Firstline-Studien alle positiv sein werden. Es ist klar, wenn eine positiv wäre und der neue Standard würde, dann hat sich die Situation für die dritte Linie komplett verändert. Das ist eine Abschätzung, die kann man oder kann man nicht treffen. Es ist schwierig zu spekulieren.

Sicher ist aber, dass sich die zweite Linie im Moment verändert. Ich glaube, im Moment – ich mag gerne Georg Lenz darum bitten zu kommentieren – gibt es eine Zahl von Patienten in der dritten Linie, die behandelt werden. Aber ich denke, da sehen wir einen Shift. Das wird die gleiche Gruppe teilen, in einen Teil, die das in der zweiten Linie bekommen, und einen Teil, die weiter wegen Therapiealgorithmen in der dritten Linie bleiben. Das ist meine Einschätzung der nächsten, ich würde sagen, zwei bis drei Jahre, vielleicht vier, bevor sich die Erstlinien vielleicht doch umsetzen. Georg Lenz, magst Du es kommentieren?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA Register): Das kann ich sehr gerne kommentieren. Ich sehe es aber identisch wie Herr Heß. Es gibt einen Shift, ein nicht kleiner Anteil wird in der Zweitlinie mit den Bispezifischen behandelt, auch vor einer CAR-T-Zelltherapie. Aber es wird definitiv in der nächsten Zeit so sein, dass es Patientinnen und Patienten geben wird, die in der dritten oder vierten Linie einen bispezifischen Antikörper nehmen. Das ist ohne Frage so. Wie gesagt, alles andere, ich glaube, Erstlinie ist Spekulation, wie Herr Heß das gesagt hat. Aber die Zulassung der zweiten Linie hat zum Shift geführt. Aber das Patientenkollektiv ist noch da. Man müsste so ein großes Projekt, wenn man das machen will, maximal schnell etablieren, weil sich der Therapiealgorithmus mit jeder Zeit, die man verliert, verändern wird. Das haben wir in den letzten Jahren gesehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja. – Es gibt Patienten, die über die zweite Linie schon hinaus sind, die mit den Antikörpern behandelt werden. Aber wenn wir mit der AbD fertig sind, wird es die wahrscheinlich nicht mehr geben. Man wird das Wirksamste in den frühesten Therapielinien einsetzen. Das ist eine Maßgabe, die ich aus vielen onkologischen Anwendungsgebieten kenne. Dann ist wahrscheinlich die Fragestellung dieser Antikörper in der Drittlinie doch nicht mehr so relevant. Dieser Shift findet jetzt statt und ist dann abgeschlossen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Lenz, können Sie darauf eingehen?

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA Register): Ja, ich kann drauf eingehen. Es ist beim DLBCL, auch beim aggressiven Lymphom in der Tat so, wie Sie das darstellen, dass wir immer versuchen, die wirksamsten Substanzen frühzeitig einzusetzen, um frühzeitig eine Heilung – das ist das Therapieziel bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven Lymphomen – zu erreichen. Wie gesagt, diese Fragestellung bleibt dann relevant, wenn wir in den nächsten Jahren keine weitere Veränderung der Therapielandschaft haben. Dann bleibt die Fragestellung relevant, genau wie Herr Heß das gerade dargestellt hat. Die Patienten gibt es noch, die würde es auch in Zukunft geben. Wenn es Veränderungen gibt, die, ich glaube, das muss man so sagen, wir erwarten, aber nicht wissen, dann wird dieses Segment kleiner und kleiner und irgendwann wahrscheinlich nicht mehr existent sein.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Jantschak, KBV, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Status der besagten Studie EPCORE-1. Ich habe gelesen, dass im Dezember dieses Jahres der primäre Endpunkt auf Clinical Trials erreicht werden soll. Hat sich daran etwas verändert? Steht dieser Zeitpunkt noch?

Noch eine Rückfrage: Der Wirkstoff ist noch bedingt zugelassen. Waren die Daten aus der EPCORE-1 Auflage der EMA, um das in eine reguläre Zulassung umzuwandeln? Oder gab es noch weitere Daten, die gefordert wurden?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Jantschak. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer antworten? – Herr Hettinger, bitte.

Herr Dr. Hettinger (AbbVie): Die RCT EPCORE DLBCL-1 läuft aktuell noch. Wie korrekt gesagt worden ist, ist das Primary Completion Date der Studie laut ClinicalTrials.gov im Dezember 2025. Die Studie ist allerdings ereignisgetrieben. Von daher können wir den exakten Zeitpunkt nicht vorhersagen. Es ist allerdings eine Auflage bei der EMA, dass wir den CSR bis zum Quartal II 2026 einreichen. Insofern sind wir zuversichtlich, dass die Ergebnisse bald vorliegen werden und eine AbD für Epcoritamab dementsprechend nicht angezeigt ist. Die Studie wird die Zulassung verändern, weil das die konfirmatorische Studie für Epcoritamab ist. Dementsprechend würde auch die konditionelle Zulassung in eine reguläre Zulassung umgewandelt werden, auf Weisung von der EMA.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Hettinger. – Gibt es weitere Fragen, Positionen, Hinweise oder Festlegungen? Ich schaue einmal in die Runde. – Das ist nicht der Fall.

Ich darf dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, sich zu dem Fachaustausch und dem, was wir gehört haben und an neuen Aspekten aufgekommen ist, abschließend zu positionieren und insgesamt aus Ihrer Sicht ein abschließendes Wort zu sprechen. Frau Steinbach-Büchert, bitte.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Vielen Dank, Herr Niemann, für die Möglichkeit abschließender Worte. Es wurden alle Herausforderungen geschildert, die es gibt. Wir sehen die folgenden Herausforderungen: aufdeckbare Effekte zu zeigen, die klinisch realistisch wären, sowie viele logistische Herausforderungen, die heute angesprochen wurden, und auch mehrere AbD im Anwendungsgebiet gleichzeitig durchzuführen.

Das führt wiederum dazu, dass die Laufzeit der AbD so lang wäre, dass die aktuelle Fragestellung der AbD zum Zeitpunkt der Datenauswertung obsolet sein wird, und all das, obwohl wir für Epcoritamab bereits eine RCT im Anwendungsgebiet laufen haben, die höhergradige Evidenz als die AbD überhaupt generieren wird.

Des Weiteren liegt die vom G-BA angeführte vermeintliche Gleichbehandlung der Wirkstoffe im Anwendungsgebiet nicht vor und erst recht nicht, da das AbD-Beratungsverfahren zu Glofitamab eingestellt wurde. Die Ärzte haben im Anwendungsgebiet nun eine Alternative aus derselben Wirkstoffklasse zur Verfügung, die nicht aufwendig dokumentiert werden muss. Eine AbD unter diesen Umständen wäre eine ungerechtfertigte Benachteiligung von Epcoritamab. Aus unserer Sicht ist daher eine AbD nicht angemessen und auch nicht realisierbar. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich danke Ihnen, Frau Steinbach-Büchert. Wir hatten einen intensiven Fachaustausch. Für das Engagement und die Beteiligung darf ich mich bei allen Beteiligten herzlich bedanken, dass Sie sich die Zeit dafür genommen haben und hier die entsprechenden Inputs und Antworten auf die Fragen gegeben haben. Das ist Sinn dieser Veranstaltung, und das hat sich, glaube ich, heute wieder einmal bewährt. Dafür bedanke ich mich herzlich bei Ihnen. Wir werden das, was heute erörtert wurde, in die weiteren Beratungen einbeziehen und auf der Grundlage entsprechend weiter entscheiden. Ich darf mich abschließend noch einmal herzlich bedanken und wünsche Ihnen noch einen guten Tag, eine gute Woche, frohes Schaffen und schließe damit den heutigen Fachaustausch. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

„Gemäß § 35a Abs. 3b S. 1 SGB V kann der G-BA für die unter Nr. 1 und Nr. 2 enumerativ aufgeführten Arzneimittel frühestens mit Wirkung zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens innerhalb einer angemessenen Frist vom pharmazeutischen Unternehmer die Vorlage einer AbD fordern. Zwingende Voraussetzung ist nach dem Gesetzeswortlaut, dass eine AbD ausschließlich zum Zweck der Nutzenbewertung gefordert werden kann. Eine AbD verfolgt damit keinen Selbstzweck.“

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Loncastuximab tesirin wurde jedoch bereits mit Fassung des Nutzenbewertungsbeschlusses vom 2. November 2023 abgeschlossen. Das Verfahren zur Forderung einer AbD für diesen Wirkstoff wurde jedoch erst ca. 14 ½ Monate später, mit Beschluss vom 16. Januar 2025, eingeleitet. Schon aus diesem Grund erfolgt die AbD entgegen den gesetzlichen Anforderungen des § 35a Abs. 3b S. 1 SGB V nicht mehr zum Zweck der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Loncastuximab tesirin. [...]“

„Die AbD ist entgegen der Einschätzung des IQWiG in methodischer Hinsicht als nicht durchführbar einzuordnen. Dies ist auf die Überschätzung des Stichprobenumfangs sowie des Rekrutierungspotentials, den Verlust an Patienten aufgrund von Confounder-Adjustierung, ein unrealistisches Verteilungsverhältnis, die Annahme einer Hazard Ratio von < 0,5 sowie weitere Unsicherheiten zurückzuführen.“

Roche Pharma AG

„Der Beginn einer AbD sollte zudem in einem angemessenen zeitlichen Rahmen nach erfolgter Zulassung erfolgen. Dies ist im vorliegenden Fall mit einer Verzögerung von 1,5 - 2 Jahren nach Zulassung von Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin nicht gegeben. Angesichts der vorgeschlagenen Dauer der AbD von 36 Monaten ist mit der Vorlage erster Ergebnisse frühestens nach sechs Jahren, mit einer erneuten Nutzenbewertung erst circa sieben Jahre nach der initialen Marktzulassung zu rechnen.“

Regeneron GmbH

„Regeneron begrüßt explizit das Vorgehen des G-BA, bei hinreichend vergleichbarer Evidenzlage für alle vier Wirkstoffe Odronextamab, Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin eine konsistente Beurteilung der Erforderlichkeit einer AbD im Anwendungsgebiet vorzunehmen sieht die Realisierbarkeit einer AbD im Anwendungsgebiet jedoch als nicht gegeben.“

Bewertung des G-BA

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der G-BA vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt.

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 Studien zu Loncastuximab tesirin hat ergeben, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine

vergleichenden Daten gegenüber der aktuellen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet erhoben werden.

Die Einreichung finaler Daten der randomisierten Phase-III-Studie LOTIS-5 sowie die finalen Daten der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie LOTIS-2 sind Auflagen der EMA für die bedingte Zulassung des Arzneimittels Zynlonta.^{1,2,3} In der Studie LOTIS-5 wird die Kombinationstherapie mit Loncastuximab tesirin und Rituximab gegenüber einer Kombinationstherapie aus Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens einer Vorthherapie untersucht. Es ist daher nicht zu erwarten, dass aus den Studien LOTIS-5 und LOTIS-2 höherwertige Evidenz für die Nutzenbewertung der Monotherapie mit Loncastuximab tesirin gegenüber der aktuellen Vergleichstherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zur Verfügung stehen wird.

Aufgrund der genannten Limitationen 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.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Patientenpopulation

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

„Das IQWiG-Konzept geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommen soll. Dem wird aus Sicht der Datenlage zugestimmt, da die Ergebnisse der Zulassungsstudie nicht gezeigt haben, dass ein substantieller Anteil der Patienten eine dauerhafte komplette Remission erreicht.“

„Trotz einer starken Überlappung entspricht die von der Zulassung umfasste Patientenpopulation nicht vollumfänglich der im Konzept des IQWiG genannten Patientenpopulation, da in der Zulassungsstudie auch Patienten mit vorangegangener CAR-T-Zelltherapie sowie Stammzelltransplantation eingeschlossen und behandelt wurden.“

German Lymphoma Alliance (GLA) Register

„Basierend auf der hier vorliegenden Fragestellung können im GLA-R Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, von denjenigen abgrenzt werden, für die diese Therapien infrage kommen. Zur Abgrenzung der Patientenpopulation ist für den Einsatz der verschiedenen Medikamente durch die Dokumentation der Therapie-/Tumorboardentscheidung eine eindeutige Dokumentation vorhanden.“

Bewertung des G-BA

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) und mit einem hochmalignen B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. 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 Patientenpopulation der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf

² <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04384484>

³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589469>

CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, erheben und auswerten.

Um die geforderte Patientenpopulation eindeutig abgrenzen zu können, müssen Kriterien zur Abgrenzung der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation infrage kommen, identifiziert und im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden.

Komparator

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

„Gemäß der Onkopedia Leitlinie sollten in der 3L+ in DLBCL zusätzlich folgende Therapieoptionen berücksichtigt werden: Epcoritamab, Polatuzumab + BR, Tafasitamab + Lenalidomid, Loncastuximab tesirine, Immunchemotherapie, Experimentelle Therapie, BSC und in geeigneten Fällen CAR-T Zelltherapie und Allogene SZT. Somit entspricht die Aufführung im vorgelegten Konzept des IQWiG nur teilweise den adäquaten Therapiealternativen.“

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

„Im Zuge der hier vorliegenden AbD möchte BMS darauf hinweisen, dass die derzeit im Konzept enthaltene zweckmäßige Vergleichstherapie Epcoritamab, Glofitamab und Odronextamab nicht berücksichtigt, sodass eine Berücksichtigung dieser 3 Wirkstoffe als Komparator für eine mögliche AbD von Loncastuximab tesirin außerhalb der Fragestellung der Nutzenbewertung erfolgen würde. Entsprechend sind die jeweiligen alternativen bispezifischen Antikörper auch im Nutzenbewertungsverfahren von Epcoritamab im vorliegenden AWG nicht Teil der zVT des G-BA.“

Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson

„Das Therapiegebiet des DLBCL kann damit als dynamisch eingestuft werden. Jedes neu zugelassene Arzneimittel trägt zur Dynamik dieses Therapiegebietes bei und ist potenziell geeignet, als neuer Therapiestandard eingeordnet zu werden bzw. in die Liste der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgenommen zu werden. Beides führt zu einer Änderung der Komparatoren, was wiederum jeweils mit einer neuen Anpassung an Fallzahl und Dauer der Rekrutierung verbunden ist. Dadurch wird die Planungssicherheit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung eingeschränkt und das eigentliche Ziel, die Nutzenbewertung, weiter in die Zukunft verschoben.“

Bewertung des G-BA

Die Festlegung von Glofitamab, Epcoritamab und Odronextamab als Bestandteile des Komparators für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

In der Gesamtschau der in der klinischen Versorgungspraxis eingesetzten Behandlungsoptionen wird für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Odronextamab, Epcoritamab und Glofitamab als Vergleichstherapie für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung bestimmt.

Endpunkte

German Lymphoma Alliance (GLA) Register

„Eine systematische Erfassung von PRO-Daten ist aktuell im GLA-Register nicht Teil des Standardvorgehens, aber innerhalb spezifischer Projekte möglich.

Eine prospektive Erhebung von PRO-Daten ist dementsprechend analog des Vorgehens in der von uns aktiv durchgeführten AbD [...] beim Mantelzelllymphom direkt umsetzbar. Im GLA-Register sind sowohl eine Vertrauensstelle als auch eine Abteilung (PRO-Unit) eingerichtet, die sich auf die Erhebung und Analyse von Lebensqualitätsdaten fokussiert. Eine strukturierte Erhebung der PROs, ab Beobachtungsbeginn und zu festen Zeitpunkten über die gesamte Laufzeit der AbD, kann somit sichergestellt werden.

Für eine valide Auswertung ist es essentiell, dass PROs möglichst vollständig und insbesondere vor Behandlungsbeginn (Baseline) erhoben werden. Dies erfordert entsprechende Rahmenbedingungen innerhalb der AbD, die gewährleisten, dass die behandelnden Einrichtungen die PRO-Erhebung konsequent umsetzen. [...]

Unerwünschte Ereignisse werden im GLA-R nicht vollumfänglich erhoben, UEs von besonderem Interesse werden aber zu bestimmten Zeitpunkten erfasst. Projektspezifisch kann die UE-Erhebung erweitert werden (modularer Registeraufbau).“

Bewertung des G-BA

Als Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet steht die Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vordergrund. Daher ist die Erhebung des Gesamtüberlebens in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Loncastuximab tesirin gegenüber der individualisierten Therapie im Vergleichsarm.

Darüber hinaus sollen patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils validierten Instrumenten zu einheitlichen Erhebungszeitpunkten erhoben werden. Vorzugsweise kann hierfür der Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC-QLQ-C30) in Verbindung mit dem Modul EORTC QLQ-NHL-High Grade 29 eingesetzt werden.

Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Loncastuximab tesirin sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans dargelegt werden.

Es sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abgebildet werden. SUE sollten dabei operationalisiert werden als unerwünschte Ereignisse (UE), die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen. Des Weiteren ist die Gesamtrate des Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse zu erheben. Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) erfasst werden. Relevante spezifische unerwünschte Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet können gemäß der Fachinformationen der Intervention und Komparatoren beispielsweise folgende sein:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
- Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)
- schwerwiegende / schwere Infektionen
- schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- schwerwiegende / schwere Neutropenie
- Tumorlysesyndrom (TLS)
- schwerwiegendes / schweres Tumor Flare

- schwerwiegender / schwerer Erguss oder schwerwiegendes / schweres Ödem
- schwerwiegende / schwere Phototoxizität
- schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

„Als primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden sowohl das GLA-Register als auch das RUBIN-Register als Datenquelle vorgeschlagen. Das PEI sieht die Register grundsätzlich als geeignete Datenquelle an, da sie Daten von Patienten mit DLBCL erfassen. Eine Zusammenlegung der Register um den Einschluss einer höheren Anzahl an Patienten zu ermöglichen, wird als sinnvoll erachtet. Das PEI stimmt zu, dass Maßnahmen ergriffen werden sollten um eine Doppelerfassung zu vermeiden.“

„Im Hinblick auf die parallellaufenden Verfahren zur Forderung einer AbD für Loncastuximab tesirine, Odronextamab und Epcoritamab stimmt das PEI zu, dass eine Datenerhebung aus derselben Datenquelle erfolgen sollte. Die Empfehlung einer AbD als adaptive Plattformstudie wird unterstützt [...].“

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT)

„Im Konzept des IQWiG (Projekt: A25-07; Version:1.0; Stand:16.04.2025 IQWiG-Berichte – Nr.1980) wird in 5.4.3 angeführt, dass die Daten der klinischen Krebsregister derzeit nicht als Primärdatenquelle für eine AbD geeignet seien. Dieses Fazit erscheint nicht zwingend plausibel.“

Auf Grundlage von §65c SGB V besteht eine gesetzliche Meldepflicht, die Diagnose-, Behandlungs- und Verlaufsinformationen von allen an Krebs erkrankten Personen an die klinischen Krebsregister zu melden. Die klinischen Krebsregister haben eine flächendeckende, sektorenübergreifende Krebsregistrierung, die eine Datengrundlage für die reale Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten in Deutschland beinhaltet. Entsprechend des onkologischen Basisdatensatzes liegen Informationen zu Patienten- und Tumorcharakteristika vor (z.B. Alter, Geschlecht, Entität, Stadien, Klassifikation, Histologie, etc.), wobei die Datenerhebung anlassbezogen erfolgt (Diagnose, Therapiebeginn- und ende, Verlaufsmeldung, Sterbemeldung). Eine Selektion und Stratifikation von Patienten- und Vergleichskohorten, z.B. Patienten mit DLBCL und mindestens zwei Vorbehandlungen, ist somit möglich. [...] Die Daten der klinischen Krebsregister sollten aus unserer Sicht neben den Daten des GLA-Registers und des RUBIN-Register verwendet werden, um Schwächen von unterrepräsentierten Versorgungsebenen/-sektoren zu kompensieren und zu einer Erhöhung der Patientenzahlen beizutragen.“

Plattform der § 65c Register

„Die aktuelle Bewertung der klinischen Krebsregister basiert auf Dokumenten des IQWiG, die mittlerweile fünf und drei Jahre alt sind und nicht den aktuellen Stand der klinischen Krebsregister wider-spiegeln. Diese haben sich in den letzten fünf Jahren von der Struktur, Prozessen und insbesondere Datenbankqualität deutlich weiterentwickelt und sind nicht mit dem Zustand kurz nach der Finalisierung des Ausbaus zu vergleichen.“

German Lymphoma Alliance (GLA) Register

„Die GLA als Betreiber des Registers sieht die besondere Verpflichtung, die sich aus der grundsätzlichen Eignung ergibt, und steht prinzipiell für die Umsetzung des Konzeptes wie vorgeschlagen zur Verfügung. [...]

Das GLA-R verfügt über ein großes Netzwerk aus Kliniken und großen Praxen. Durch eine bereits begonnene Initiative zur Aktivierung weiterer Zentren steigt die Anzahl an teilnehmenden Zentren am GLA-R schnell an. Bis Ende 2025 ist mit ca. 60-80 aktiven Zentren

zu rechnen. Zusammenfassend ist somit bereits jetzt von einer repräsentativen Zahl an Zentren und einer entsprechenden Patientenpopulation auszugehen. [...]

Im Gegensatz zur AbD zu Brexu-cel sind zahlreiche Versorgungszentren in der Lage die zu untersuchenden Medikamente zu applizieren. Die Aktivierung all dieser Zentren für das Register – insbesondere bei kurzen Vorlaufzeiten stellt eine große Herausforderung dar. Dementsprechend schlagen wir alternative Mechanismen wie dezentrale Dokumentationsoptionen oder eine AbD-spezifische erleichterte Teilnahmeoption für Patienten vor. [...]

Erhebungszeitpunkte folgen [...] im GLA-R bisher keinen standardisierten Intervallen und erfolgen anlassbezogen. [...] Durch eine Anpassung der Dokumentation auf eine zyklusbezogene Datenerhebung kann jedoch eine granulärere Dokumentation erreicht werden, die es ermöglicht gleichmäßige Evaluationszeitpunkte festzulegen. Eine entsprechende Umsetzung im GLA-R ist leicht möglich, für die Regeldokumentation demgegenüber nicht üblich.“

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

„Das IQWiG sieht für die AbD zu Loncastuximab tesirin nur eine prospektive vergleichende Datenerhebung ohne Berücksichtigung von retrospektiven Daten als relevant an. BMS kann die Argumentation des IQWiG [...]. In prospektiven Registern kann jedoch in dem Fall, dass Patient:innen teilweise in denselben Zeiträumen in denselben Studienzentren eingeschlossen werden, die Möglichkeit eines Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Dieser tritt z.B. dann auf, wenn Patient:innen, die für eine Loncastuximab tesirin-Therapie nicht geeignet sind, in den Vergleichsarm eingeschlossen werden. Mit einer historischen Kontrollgruppe (idealerweise aus demselben Register), die die Versorgungssituation vor der Einführung von Loncastuximab tesirin widerspiegeln kann, wäre diese Art von Verzerrung nicht gegeben.“

MSD Sharp & Dohme GmbH

„Die Kombination der beiden für die Durchführung der AbD identifizierten und als prinzipiell geeigneten Register (GLA und RUBIN) wird aus methodischen und organisatorischen Gründen als kritisch angesehen. Um den hohen erforderlichen Aufwand gerecht zu werden, ist es wichtig, dass für die geplante AbD nur ein einziges Register verwendet wird.

Die Verwendung von zwei getrennten Datenquellen führt zu nicht adjustierbaren Störfaktoren wie beispielsweise Zentrumseffekte, Heterogenität der erhobenen Daten oder unterschiedlicher Selektionsbias der beiden Register. Auch die Unterschiede im Registeraufbau, in der Dokumentation und den anwenderbasierten Schulungen ist von Register zu Register verschieden und wird ein unterschiedliches Qualitätsniveau darstellen.“

Bewertung des G-BA

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen an 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 DLBCL gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignen sich das GLA- sowie das RUBIN-Register ggf. als primäre Datenquellen für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden.

Derzeit ist der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für das DLBCL spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, verbunden mit der fehlenden Flexibilität bei Datensatzerweiterungen noch keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD.

Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen im GLA- und RUBIN-Register beziehen sich unter anderem auf einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet eine anwendungsbegleitende Datenerhebung auch für die Wirkstoffe Odronextamab und Epcoritamab (Beschlüsse vom 18. Juli 2025) gefordert wird, empfiehlt der G-BA eine Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als adaptive Plattform-Registerstudie.

Es wird empfohlen, die anwendungsbegleitende Datenerhebung in beiden Registern, GLA- und RUBIN-Register, durchzuführen, um eine höhere Abdeckung der relevanten Zentren und Versorgungsebenen zu erreichen und die Repräsentativität zu erhöhen. Im Fachaustausch wurde von den Registerbetreibenden bestätigt, dass eine Kooperation der Register und die Durchführung innerhalb einer Plattform möglich sind.

Zusammenfassend wird für Loncastuximab tesirin als Studiendesign ein nicht-randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber dem als geeignet bestimmten Komparator gefordert. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte vorzugsweise als adaptive Plattform-Registerstudie im GLA- und RUBIN-Register durchgeführt werden, andernfalls als vergleichende Registerstudie.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

„Das IQWiG betrachtet ausschließlich die reine Nachbeobachtungszeit und lässt dabei die benötigte Zeit zur konzeptionellen Vorbereitung der AbD (z.B. Confounder-Recherche, Protokollerstellung u.v.m.), zur notwendigen Umsetzung umfangreicher inhaltlicher sowie struktureller Anpassungen innerhalb der bestehenden Indikationsregister sowie für den prospektiven Einschluss der notwendigen Patientenzahl gemäß orientierender Fallzahlschätzung (gemäß der Registerbetreibenden des RUBIN-Register: ca. 5 % der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr) außer Acht.

Darüber hinaus bleibt unklar, wie die (Rekrutierungs-) Dauer der AbD durch das vom IQWiG als denkbar erachtete adaptive Plattformdesign beeinflusst wird.“

Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson

„Das IQWiG konstatiert eine benötigte Nachbeobachtungsdauer von mindestens 36 Monaten, die allerdings weder mit den extrapolierten Ereignisraten zu Monat 36 noch mit den in den herangezogenen Studien beobachteten medianen Ereignisraten in Verbindung mit der medianen Beobachtungszeit näher begründet ist. Insbesondere wird nicht begründet, wieso ein aussagekräftiger Effekt nicht bereits mit kürzeren Beobachtungsdauern gezeigt werden könnte.

Weiterhin stellt das IQWiG fest, dass die Dauer der AbD zwei Aspekte umfasst: die patientenbezogene Beobachtungsdauer, die von der jeweiligen Fragestellung der Nachbeobachtung abhängt, sowie die generelle Dauer der Datenerhebung, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (also die notwendige Fallzahl bzw. Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten, d. h. die Rekrutierungsdauer. Zur Rekrutierungsdauer, die maßgeblich zur Gesamtdauer einer AbD beiträgt, macht das IQWiG allerdings keinerlei Angaben, entsprechend fehlen Angaben zur erwarteten Gesamtdauer.“

Pfizer

„Selbst mit den sehr großen Fallzahlen, die das IQWiG den Fallzahlszenarien zugrunde legt, sind ausschließlich extrem starke Effekte aufdeckbar. Unter Annahme unterschiedlicher Stichprobengrößen, Rekrutierungsverhältnisse und Ereignisanteilen sind Hazard Ratios zwischen 0,3 bis max. 0,4 aufdeckbar, wobei das maximale HR von 0,4 beispielsweise aufdeckbar ist, sofern mind. 600 Patient:innen im Verhältnis 1:1 rekrutiert werden und der Ereignisanteil in beiden Gruppen 95% beträgt. Diese Annahmen scheinen nicht plausibel, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektgröße sich sogar noch extremer realisieren muss, um selbst mit dieser großen Stichprobe überhaupt aufdeckbar zu sein. Auch wenn davon auszugehen ist, dass eine Überlegenheit gegenüber der zVT vorliegt, ist es fraglich, ob ein dermaßen großer Effekt zu erwarten ist. Sollte dennoch für die Planung der AbD von einem so starken Effekt ausgegangen werden, könnte dies zu Rekrutierungsproblemen im Kontrollarm führen, da sich die Patient:innen im Versorgungsalltag potenziell für die wirksamere Option und damit für die Intervention entscheiden werden.“

Regeneron GmbH

„Unter Berücksichtigung der vom IQWiG dargestellten Fallzahlszenarien werden allein 600 Patienten benötigt, um mit einem Ereignisanteil von 55 % in der Interventionsgruppe und 70 % in der Kontrollgruppe ein HR von 0,36 aufdecken zu können. Diese Berechnung beruht unter der Annahme eines 1:3-Verteilungsverhältnisses zwischen Intervention und Komparatorarm, das aufgrund der Vielzahl verfügbarer Therapieoptionen – die involvierten Interventionen eingeschlossen – aus Sicht von Regeneron nicht realistisch erscheint. Hinzu kommen weitere methodische Unsicherheiten, die auch vom IQWiG benannt werden, sowie erwartbare Verluste in der Patientenzahl im Zuge der Confounder-Adjustierung. Eine noch höhere benötigte Fallzahl für die Durchführung der AbD kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Demgegenüber steht eine Rekrutierungsleistung des RUBIN-Registers von bisher rechnerisch ca. 2 Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet pro Jahr bei einer angegebenen Abdeckung von 5 %.

Für das GLA-Register liegen – im Gegensatz zum Zeitpunkt des Fachaustauschs zur AbD von Odronextamab im Juli 2024 – mittlerweile ebenfalls genauere Zahlen zur Abschätzung des Rekrutierungsrate vor, die jedoch für eine etwaige AbD auch aus Sicht des IQWiG zurzeit nicht ausreichend ist. Bisher konnten im GLA-Register ca. 39 Patienten im Jahr rekrutiert werden, wobei nicht bekannt ist, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Das Rekrutierungsziel liegt mit 10 %-Abdeckung bereits beim Doppelten des RUBIN-Registers. Um einen Effekt von $HR = 0,36$ aufdecken zu können müsste die Rekrutierung mindestens versechsfacht werden, und zwar bereits unter den sehr optimistischen Annahmen, die das IQWiG der Berechnung der Fallzahlszenarien zugrunde legt.

Die tatsächlich benötigten Patientenzahlen liegen dabei jedoch höher, da ein Patientenzahlenverhältnis von 1:3 zwischen den Behandlungsarmen bei der Vielzahl verfügbarer Therapieoptionen unwahrscheinlich erscheint und nicht mit einer guten Balance ausgewählter Confounder (insbesondere Therapielinie) vor Adjustierung zu rechnen ist.“

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

„Bei der Datenerhebung im Rahmen der AbD handelt es sich um einen nicht-randomisierten Vergleich, sodass eine adäquate Adjustierung nach den relevanten möglichen Confoundern von zentraler Bedeutung ist. [...] Die Annahme, dass alle relevanten möglichen Confounder erhoben werden sowie zu allen im Register erhobenen Patienten regelmäßige und vollständige Angaben zu allen relevanten Visiten dokumentiert werden, ist äußerst unwahrscheinlich. Darüber hinaus muss die Balanciertheit der Studiengruppen mittels „Matching“ bzw. „Trimmen“ sichergestellt werden, was ebenfalls zu einer Reduzierung der zur Verfügung stehenden Patientenpopulation führt.“

„Des Weiteren wird im AbD-Konzept ein Verteilungsverhältnis von 1:1, 1:3 oder 1:5 zwischen Intervention und Vergleichstherapie angenommen. Die Therapielandschaft beim rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, für Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, ist vielfältig. Verwendet werden zum Beispiel bispezifische Antikörper wie Glofitamab und Epcoritamab, zukünftig auch Odronextamab sowie die Kombinationen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab oder Tafasitamab + Lenalidomid bis hin zu (Immun-)Chemotherapien und Bestrahlung. Es findet keine aktive Randomisierung statt, daher kann nicht beeinflusst werden, ob und in welchem Ausmaß auch andere Therapien eingesetzt werden. Sicher ist jedoch, dass ein Verteilungsverhältnis von 1:5 nicht realistisch ist. Ferner ist zu berücksichtigen, dass Therapiewechsel zu Therapieregimen außerhalb der AbD ebenfalls zu einer Reduktion des Stichprobenumfangs führen. So können ab dem ersten Rezidiv, aber auch für spätere Linien die Immunchemotherapieregime R-Gemox (Rituximab + Gemcitabin und Oxaliplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid, Etoposid und Carboplatin), R-GDP (Rituximab + Gemcitabin, Dexamethason, Carboplatin oder Cisplatin) und R-DHAP (Rituximab und Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin) als potentielle Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Neu zugelassene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen verändern die Therapielandschaft stetig. So ist Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, seit 14. April 2025 zugelassen. Aufgrund dieser potenziell kurativen Therapieoption könnte die Anzahl an Patienten, die nach zwei systemischen Therapien eine weitere Behandlungsoption benötigen, weiter reduziert werden. Insgesamt lässt sich also festhalten, dass diverse Annahmen der Fallzahlszenarien nicht haltbar sind und die tatsächliche Stichprobengröße deutlich unterhalb von 500 Patienten liegen wird.“

Bewertung des G-BA

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der orientierenden Betrachtung von Fallzahlszenarien.

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. Ein wesentliches Therapieziel beim DLBCL ist die Erhöhung des Gesamtüberlebens. Im IQWiG-Konzept wurde eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. In den Studien im Anwendungsgebiet lag die mediane Überlebenszeit zwischen 7,9 und 19,4 Monaten bei medianen Beobachtungsdauern zwischen 7,8 und 65,6 Monaten. Unter Berücksichtigung der Effekte zum Endpunkt Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet geht der G-BA daher davon aus, dass bereits nach 24 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben zu erkennen ist. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden.

Die vorhandenen Daten zu Loncastuximab tesirin und den Vergleichstherapien liefern keine hinreichenden Informationen für eine orientierende Fallzahlschätzung. Es erfolgt daher eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien, in denen Effektgrößen für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin aufgezeigt werden, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.

Es wurden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunktes, hier Gesamtüberleben, berechnet, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Es wurden die drei Stichprobengrößen N = 500, N = 600 und N = 700 verwendet. Für die Kontrollgruppe wurden basierend auf den vorliegenden Daten Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten

von 70 %, 82,5 % und 95 % zu Monat 36 angenommen. Für die Interventionsgruppe wurden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 70 %, bis 80 % bzw. bis 90 % angenommen. Darüber hinaus wurde für das Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test) sowie eine verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) angenommen. Die orientierende Fallzahlbetrachtung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Loncastuximab tesirin beruht auf den Annahmen der Cox-Regression, insbesondere der Annahme proportionaler Hazards. Es wurden Rekrutierungsverhältnisse von 1:1, 1:3 und 1:5 zwischen Intervention und Vergleichstherapie betrachtet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten. Damit ergeben sich aufdeckbare Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 0,32 bis 0,40 zum Vorteil von Loncastuximab tesirin gegenüber der Vergleichstherapie.

Anhand dieser orientierenden Betrachtung von Fallzahlsszenarien kann davon ausgegangen werden, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung unter Berücksichtigung der im Anwendungsgebiet rekrutierbaren Patientinnen und Patienten mit überwiegender Wahrscheinlichkeit realisierbar ist.

Beim DLBCL handelt es sich um ein Anwendungsgebiet mit einer hohen Dynamik in Bezug auf neu hinzukommende Therapiealternativen. Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde von den klinischen Expertinnen und Experten erläutert, dass Zulassungserweiterungen von Glofitamab, Epcoritamab und Loncastuximab tesirin zur Anwendung in der Zweitlinientherapie möglich sind. Die entsprechenden Studien sind aktuell noch laufend.^{4,5,6,7,8} Gemäß Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Fachaustausch werden aktuell in der klinischen Versorgungspraxis Patientinnen und Patienten mit DLBCL in der Drittlinie mit den bispezifischen Antikörpern sowie Loncastuximab tesirin behandelt. Die klinischen Expertinnen und Experten haben im Fachaustausch ausgeführt, dass das Patientenkollektiv für die Fragestellung der AbD in Zukunft aufgrund der Veränderungen in den Behandlungsempfehlungen möglicherweise kleiner wird. Zum jetzigen Zeitpunkt kann jedoch nicht abschließend eingeschätzt werden, ob alle laufenden Studien in einer anschließenden Zulassung münden und wie sich die Therapieempfehlungen im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie in Bezug auf frühere Therapielinien verändern werden. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist basierend auf einer orientierenden Betrachtung von Fallzahlsszenarien davon auszugehen, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung unter Berücksichtigung der im Anwendungsgebiet rekrutierbaren Patientinnen und Patienten mit überwiegender Wahrscheinlichkeit in einem angemessenen Zeitraum realisierbar ist.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

German Lymphoma Alliance (GLA) Register

„Im Konzept wird in Betracht gezogen, Daten aus zwei Registern zu kombinieren. Als Analysestrategien werden genannt: Metaanalyse nach separaten Analysen in den beteiligten Registern, föderierte Analyse und gepoolte Analyse. Der Charakter der Beobachtungsstudie erfordert die Anwendung von Propensity Scores. Durch begrenzte Überlappung der Propensity Score Verteilungen wird man auf einen Teil der Patienten in der Analyse verzichten müssen. Ferner ist – auch bei intensiven Bemühen um vollständige Erfassung der Confounder – mit fehlenden Werten bei den Confoundern zu rechnen, was multiple Imputation erfordert, um möglichst viele Patienten in die Analysen einschließen zu können. Mit einer Metaanalyse

⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508658>

⁵ <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05578976>

⁶ <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04384484>

⁷ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10429518/>

⁸ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091865>

oder einer föderierten Analyse käme noch eine weitere Stufe der Komplexität hinzu. Daher ist aus unserer Sicht eine gepoolte Analyse zu bevorzugen. Dies hat außerdem den möglichen Vorteil, dass die Überlappung der Propensity Score-Verteilungen besser wird und damit insgesamt mehr Patienten in der Analyse berücksichtigt werden können.“

Bewertung des G-BA

Für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung stellen zwei Register eine potenziell geeignete primäre Datenquelle dar. Die Auswertung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern, soll vorzugsweise als gepoolte Analyse erfolgen, kann aber auch für jede Datenquelle separat durchgeführt werden. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollen im statistischen Analyseplan entsprechend vorab dargelegt werden.

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Beschluss und Tragende Gründe werden ergänzt!

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

1. Verfahrenseinleitung zur Forderung
2. Konzept des IQWiG
3. Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Vom 16. Januar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin in der Behandlung von:

„Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt“

eingeleitet.

- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.

- IV. Dieser Beschluss tritt am Tag der Beschlussfassung des G-BA in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer
anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von
Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches
Sozialgesetzbuch (SGB V):
Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus
großzelliges B-Zell-Lymphom)

Vom 16. Januar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	5
4.	Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener 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 (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

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Zynlonta) ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 Nummer 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA in

- a) die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
- b) den verfahrenseinleitenden Beschluss nach § 55,
- c) die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 56 unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57,
- d) die Auswertung der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 57 Absatz 5,
- e) den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 Absatz 1 Satz 1 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit erfolgt auf der Grundlage von Informationen zu diesem Arzneimittel, in der Regel insbesondere aus dem Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Recherche in Studienregistern nach laufenden oder abgeschlossenen Studien zu der betreffenden Indikation, einem Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a SGB V sowie weiteren Informationen zu klinischen Studien. Des Weiteren kann das IQWiG zur Vorbereitung der Entscheidung über die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit der Durchführung einer

systematischen Recherche nach Indikationsregistern sowie mit der Einschätzung der Patientenzahlen im zu beratenden Anwendungsgebiet beauftragt werden.

Der Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Zynlonta) hat am 20. Dezember 2022 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) von der europäischen Kommission (EC) erhalten.

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien“. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. Mai 2023.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Loncastuximab tesirin.

Die Zulassung von Loncastuximab tesirin basiert auf Daten der pivotalen offenen, einarmigen Phase-II Studie LOTIS-2¹ (ADCT-402-201).

Die einarmige Phase-I Dosis-Eskalationsstudie ADCT-402-101 mit Loncastuximab tesirin wurde für die Zulassung unterstützend berücksichtigt.

Darüber hinaus wurde im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit eine Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin für das Indikationsgebiet „Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bei Erwachsenen“ durchgeführt.

Eine vergleichende Phase-III-Studie (LOTIS-5; NCT04384484)² konnte für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens einer Vortherapie identifiziert werden. Die Einreichung finaler Daten der Phase-III-Studie LOTIS-5 (sowie die finalen Daten der Phase-II-Studie LOTIS-2) sind Auflagen der EMA für die bedingte Zulassung des Arzneimittels Zynlonta³. In der Studie LOTIS-5 wird die Kombinationstherapie mit Loncastuximab tesirin und Rituximab (Lonca-R) gegenüber einer Kombinationstherapie aus Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin (R-GemOx) untersucht. Die Studie LOTIS-5 wird in einer früheren Therapielinie des DLBCL durchgeführt. Zudem werden in der Studie keine Daten zu einer Monotherapie mit Loncastuximab tesirin erhoben. Es ist daher nicht zu erwarten, dass aus der Studie LOTIS-5 höherwertige Evidenz für die Nutzenbewertung der Monotherapie mit Loncastuximab tesirin für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zur Verfügung stehen wird.

In einer weiteren Studie, der offenen Phase II-Studie LOTIS-9 (NCT05144009)⁴ wird ebenfalls nur die Kombinationstherapie Loncastuximab tesirin und Rituximab (Lonca-R) (in Patientinnen und Patienten mit vorher unbehandeltem DLBCL) untersucht. Die Studie ist zudem unkontrolliert.

Aus einer weitergehenden Recherche in dem öffentlich zugänglichen Studienregister Clinicaltrials.gov konnte eine weitere Studie mit Loncastuximab tesirin für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL identifiziert werden.

¹<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589469>

²<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04384484>

³Zynlonta, INN-Loncastuximab tesirine

⁴<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05144009>

Bei der Studie LOTIS-10 (NCT05660395)⁵ handelt es sich um eine offene, unkontrollierte Phase 1b-Studie, in der eine Behandlung mit Loncastuximab tesirin bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL mit Leberfunktionsstörungen untersucht werden soll.

Auf Basis der verfügbaren Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit einer Loncastuximab tesirin-Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Die Zulassung von Loncastuximab tesirin umfasst sowohl Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen als auch diejenigen, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite, sowie einer Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen wird für die Fragestellung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere der Einsatz von Loncastuximab tesirin für Erwachsene, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, als relevant erachtet. Folglich schränkt der G-BA die für die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung relevante Patientenpopulation auf Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, ein.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Loncastuximab tesirin im Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären DLBCL wurde auf Basis einer systematischen Recherche nach Registern im Indikationsgebiet „diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ kein spezifisches Indikationsregister identifiziert, das für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in Frage gekommen wäre.

In einer erneuten Registerrecherche⁶ für die vorliegende Indikation konnten Indikationsregister identifiziert werden, die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in Frage kommen. Da die identifizierten Evidenzlücken für eine Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen weiterhin unverändert bestehen, wird die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation als erforderlich angesehen.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt.

⁵<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05660395>

⁶<https://www.iqwig.de/projekte/i23-09.html>

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 gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) 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.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	12. Mai 2022 9. Juni 2022 18. Juli 2022 5. Dezember 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2025	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Januar 2025	Beschlussfassung

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und deren Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Vom 16. Januar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 16. Januar 2025 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin zur Behandlung von

„Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten 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 Auswertung nach § 50 Absatz 2 durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Für den Vergleich einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentierende zweckmäßige Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

Bei der Erstellung des Konzepts sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben.

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungsnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt bzw. aktualisiert werden. Zudem soll zu den so ermittelten Datenerhebungen und Indikationsregistern eine Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung auf Basis der verfügbaren Information vorgenommen werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin vom 16. Januar 2025
- Studienrecherche für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin vom 4. Mai 2022
- Schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen (Stand: 26.10.2023)

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätester Zeitpunkt der 16. April 2025 vorgesehen.

Loncastuximab tesirin (DLBCL)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar chart with 18 segments of varying shades of blue and grey. The first 12 segments are light blue, the 13th is medium blue, the 14th is dark blue, the 15th is medium blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'ABD-KONZEPT' is written in white on the 13th segment.

ABD-KONZEPT

Projekt: A25-06

Version: 1.0

Stand: 16.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1979

DOI: 10.60584/A25-06

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Loncastuximab tesirin (DLBCL) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.01.2025

Interne Projektnummer

A25-06

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A25-06>

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. Loncastuximab tesirin (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A25-06>.

Schlagwörter

Loncastuximab Tesirin, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Loncastuximab Tesirine, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Registries, Benefit Assessment, Concept

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zum AbD-Konzept. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden. Für die Inhalte des AbD-Konzepts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Bernhard Jochheim.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. waren nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden.

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Katharina Hirsch
- Katrin Nink
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Kurzfassung	x
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung des Berichts	3
3 Projektverlauf.....	5
4 Methoden	6
5 Ergebnisse	9
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin.....	9
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	9
5.3 Verfügbare Datenquellen	12
5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin	12
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	13
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	15
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	16
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	16
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	17
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	19
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	19
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register	19
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....	28
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	28
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	28
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	28
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	31
5.5.3 Auswertung der Daten	36

6	Fazit	39
7	Literatur	43
Anhang A	Dokumentation der Informationsbeschaffung	50
Anhang B	Suchstrategien	51
B.1	Bibliografische Datenbanken	51
B.2	Studienregister	52
Anhang C	Rückmeldung zum GLA-Register	54
Anhang D	Rückmeldung zum RUBIN-Register	72
Anhang E	Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern.....	93
Anhang F	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register	111
F.1	GLA-Register.....	112
F.2	RUBIN-Register.....	113
F.3	Klinische Krebsregister	115
Anhang G	Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und Vergleichstherapie für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen	118
Anhang H	Datengrundlage für die Extrapolation zum Endpunkt Gesamtüberleben.....	123
Anhang I	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	124

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	xviii
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	11
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Loncastuximab Tesirin als Monotherapie.....	13
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	17
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	39
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	50
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GLA-Register	112
Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register	113
Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister	115
Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen.....	120
Tabelle 11: Gesamtüberleben und Beobachtungsdauer	123

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:3).....	34
Abbildung 2: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:1).....	118
Abbildung 3: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:5).....	119

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom
CTIS	Clinical Trials Information System
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuse large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EORTC QLQ-NHL-HG29	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLA	German Lymphoma Alliance
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
iOMEDICO	International Organisation of Medical Oncology
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRO	patientenberichteter Endpunkt
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RMP	Risk Management Plan
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedures
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
UE	unerwünschtes Ereignis

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.01.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Loncastuximab tesirin beauftragt.

Darüber hinaus hat der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin als Monotherapie in der Behandlung von Erwachsenen mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine chimäre-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
 - Tafasitamab + Lenalidomid,
 - Bestrahlung

Der G-BA macht dabei u. a. folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).
- Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Darüber hinaus soll ergänzend eine orientierende Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung folgender zusätzlicher Komparatoren in der Konzepterstellung berücksichtigt werden:

- Epcoritamab
- Glofitamab
- Odronextamab

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für Loncastuximab tesirin zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
 - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
 - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.
- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
 - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
 - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Ergebnisse

Laufende und geplante Datenerhebungen aus den Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Die EMA beauftragt die randomisierte Studie LOTIS-5, bei der Loncastuximab Tesirin als Kombinationstherapie untersucht wird. Die FDA beauftragt ebenfalls eine Studie, bei der Loncastuximab Tesirin mit einer Immunochemotherapie kombiniert wird im Vergleich zur Immunochemotherapie allein. Darüber hinaus beauftragt die FDA eine Studie mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Da diese Studien vom Anwendungsgebiet des vorliegenden AbD-Konzepts abweichen, wird auf eine Beschreibung verzichtet.

Bei der Studie LOTIS-2 handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-II-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 2 vorangegangene systemische Therapielinien erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate. Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Sowohl die EMA als auch die FDA beauftragen eine offene, nicht randomisierte Dosis-Eskalationsstudie bei Patientinnen und Patienten mit moderaten oder schweren Leberfunktionsstörungen. Durch die Suche in Studienregistern wurde die Studie LOTIS-10 (ADCT-402-107; NCT05660395) identifiziert, die den Auflagen zu entsprechen scheint. Dabei handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie mit Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 1 vorangegangene systemische Therapielinie erhalten hatten. Alle Patientinnen und Patienten werden mit Loncastuximab Tesirin behandelt. Primärer Endpunkt ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung mit einer dosislimitierenden Toxizität. In der Studie ist Loncastuximab Tesirin in jeder Gruppe die Intervention und daher ist die Studie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Laufende Datenerhebungen aus der Recherche in Studienregistern

Bei der Studie NCT05658562 handelt es sich um eine 1-armige Phase-I/II-Studie bei japanischen Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 2

vorangegangene systemische Therapielinien erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate.

Bei der Studie NCT05453396 handelt es sich um eine 1-armige Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Malignom, darunter Patientinnen und Patienten mit DLBCL, mit einem Rezidiv mindestens 30 Tage nach einer CAR-T-Zell-Therapie oder allogener Stammzelltransplantation. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate.

Bei der Studie LORELY handelt es sich um eine 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder hochmalignem B-Zell- Lymphom, die nicht auf eine CAR-T-Zell-Therapie angesprochen haben. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate.

Bei der Studie NCT05464719 handelt es sich um eine 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die ein partielles Ansprechen 30 Tage nach einer CAR-T-Zell-Therapie hatten. Die Intervention ist Loncastuximab Tesirin als Konsolidierungstherapie. Primärer Endpunkt ist die Rate der Umwandlung in ein vollständiges Ansprechen.

Alle 4 Studien sind nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Abgeschlossene Datenerhebung

Bei der Studie ADCT-402-101 handelt es sich um eine 1-armige Phase-I-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom, die nicht auf etablierte Therapien angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder, für die keine anderen Therapien zur Verfügung standen. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primäre Ziele der Studie waren die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit. Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation DLBCL eingeschlossen werden: Das GLA-Register und das RUBIN-Register. Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister, welche die Einschlusskriterien ebenfalls erfüllen.

Das German Lymphoma Alliance(GLA)-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der GLA mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform für die Datenerfassung von Patientinnen

und Patienten mit malignen Lymphomen zu schaffen. Im GLA-Register werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten malignen Lymphom unabhängig vom Krankheitsstadium, der Behandlungslinie oder dem Therapiekonzept eingeschlossen. Falls verfügbar, werden alle relevanten Daten des vorherigen Krankheitsverlaufs retrospektiv erfasst. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, molekulargenetische Befunde, das jeweilige Therapieschema sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst.

Das RUBIN-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) mit dem Ziel betrieben, Informationen über die antineoplastische Behandlung von hämatologischen Malignomen in Deutschland zu erfassen. Das Register ist die Fortsetzung des 2019 abgeschlossenen Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN). Im RUBIN-Register werden Patientinnen und Patienten mit DLBCL, follikulärem Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom oder Morbus Waldenström ab der 1. Therapielinie eingeschlossen. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, Komorbiditäten, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Zudem ist geplant, zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik patientenberichtete Instrumente einzusetzen.

Die Klinischen Krebsregister wurden auf Basis des Gesetzes zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) etabliert und sollen aufgrund der gesetzlichen Meldeverpflichtung grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten umfassen. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der 15 Krebsregister. Derzeit ist der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für das DLBCL spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, verbunden mit der fehlenden Flexibilität bei Datensatzerweiterungen noch keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD.

Zumindest das Problem der Datenzusammenführung der 15 klinischen Landeskrebsregister kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten zukünftig ändern.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage. Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche

potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle.

Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll.

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheinen derzeit sowohl das GLA-Register als auch das RUBIN-Register grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim GLA-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (patientenberichtete Endpunkte [PROs] und UEs) sowie der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus muss in beiden Registern sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig der Fragestellung der AbD (siehe PICO) zugeordnet werden können. Ideal wäre eine Kombination beider Register, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen. Dabei muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Basierend auf den Ergebnissen der Studie LOTIS-2 zu Loncastuximab tesirin und der publizierten Überlebenszeiten der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Therapien wie auch der zusätzlich benannten Komparatoren ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre, sodass die Patientinnen und Patienten in der AbD mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden sollten.

Da die vorhandenen Daten zu Loncastuximab tesirin und den Vergleichstherapien keine hinreichenden Informationen für eine orientierende Fallzahlschätzung liefern (siehe unten), erfolgt im vorliegenden AbD-Konzept, zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell

sinnvoll durchführbar ist, eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahl Szenarien. Dafür werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die auf Basis der im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine AbD zu Loncastuximab tesirin in Deutschland zur Verfügung stehenden Anzahl an Patientinnen und Patienten (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Gemäß dem Beschluss zu Loncastuximab tesirin und den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Tisagenlecleucel sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Gesamtüberlebens – dargestellt, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Hierfür werden die 3 Stichprobengrößen $N = 500$, $N = 600$ und $N = 700$ verwendet. Für die Kontrollgruppe werden basierend auf den gesichteten Daten Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 70 %, 82,5 % und 95 % zu Monat 36 angenommen. Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 70 %, bis 80 % bzw. bis 90 % dargestellt.

Weiterhin angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test), eine verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) und eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten. Die Schätzungen wurden jeweils mittels SAS 9.4 unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Fallzahlbetrachtung auf den Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Eine Unsicherheit ergibt sich daraus, dass in kürzerer Zeit mehrere Wirkstoffe im selben Anwendungsgebiet zugelassen wurden, für die der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen eingeleitet hat. Der zukünftige Stellenwert der einzelnen Therapien (einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie) im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich nicht abschätzen. Es wird daher von Rekrutierungsverhältnissen von 1:1, 1:3 und 1:5 zwischen Intervention und Vergleichstherapie ausgegangen.

Es ergibt sich ein aufdeckbarer Effekt mit einer Spanne von ca. $HR = 0,32$ bis $HR = 0,40$. Beispielsweise kann bei einer Stichprobengröße von 600 Patientinnen und Patienten, einem Verteilungsverhältnis von 1:3 zwischen Intervention und Vergleichstherapie, einem Ereignisanteil von 70 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 55 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,36 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Loncastuximab tesirin gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Es muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Loncastuximab tesirin hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^a
I(ntervention)	Loncastuximab tesirin
C(omparison)	Individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Bestrahlung
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - schwerwiegende / schwere Neutropenie - Tumorlysesyndrom (TLS) - schwerwiegendes / schweres Tumor Flare - schwerwiegender / schwerer Erguss oder schwerwiegendes / schweres Ödem^c - schwerwiegende / schwere Phototoxizität^c - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen
a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt. b. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. c. potenzielles spezifisches unerwünschtes Ereignis der zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren Glofitamab, Odronextamab und Epcoritamab CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; TLS: Tumorlysesyndrom	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Loncastuximab tesirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das GLA-Register und das RUBIN-Register scheinen grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim GLA-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (PROs und UEs) sowie der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus muss in beiden Registern sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig der Fragestellung zugeordnet werden können. Eine Kombination beider Register wäre ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen.
- Die AbD zu Loncastuximab tesirin sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll. Daher ist für eine Realisierbarkeit empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der jeweiligen AbD zusätzlich im Kontrollarm der anderen 3 AbDs ausgewertet werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde deshalb eine orientierende Betrachtung von Fallzahl Szenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.

- Gemäß dem vom G-BA gefassten Beschluss zu Loncastuximab tesirin und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Tisagenlecleucel sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu geplanten und laufenden Studien ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung vergleichender Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlsszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll, eine AbD durchzuführen.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 hat der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet. In der vorliegenden Situation wäre die Durchführung einer AbD als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Patientinnen und Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt und jeder der 4 Wirkstoffe könnte jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden. Für die Planung einer solchen Studie wäre allerdings ein vor Beginn der AbDs und unabhängig von den einzelnen zu bewertenden Arzneimitteln erstelltes Masterprotokoll notwendig, das um jeweils wirkstoffspezifische Protokollappendizes ergänzt wird.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Loncastuximab tesirin

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA auch eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 16.01.2025 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine chimeric antigen receptor (CAR)-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, eingeleitet [1]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Loncastuximab tesirin liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 02.11.2023 vor [4].

Das vorliegende AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Das AbD-Konzept wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab [5] bzw. Glofitamab [6] und Epcoritamab [7] im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
 - Tafasitamab + Lenalidomid,
 - Bestrahlung

Der G-BA macht dabei u. a. folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).

- Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Darüber hinaus soll ergänzend eine orientierende Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung folgender zusätzlicher Komparatoren in der Konzepterstellung berücksichtigt werden:

- Glofitamab
- Epcoritamab
- Odronextamab

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 16.01.2025 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Loncastuximab tesirin beauftragt.

Die Erarbeitung des AbD-Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA)
- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Clinical Trials Information System (CTIS)

In den folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a SGB V

Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche relevante Dokumente vorliegen, die in den Studienregistereinträgen referenziert sind. Zusätzlich erfolgte eine orientierende Websuche mit den Studiennamen.

Recherche nach Indikationsregistern

Als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern wird das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrags I23-09 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand September 2023) [8] herangezogen und eine Update-Recherche durchgeführt.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
- Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
 - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
 - Orphanet
 - Heads of Medicines Agencies – European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies (HMA-EMA/RWD-Catalogue)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibenden weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist.

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [3]).
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD.

Konzeptentwicklung

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnahe Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin

Die Zulassung von Loncastuximab tesirin basiert auf Daten der pivotalen offenen, 1-armigen Phase-II Studie LOTIS-2 (ADCT-402-201). Die 1-armige Phase-I Dosis-Eskalationsstudie ADCT-402-101 mit Loncastuximab tesirin wurde für die Zulassung unterstützend berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden im Rahmen einer durch den G-BA durchgeführten Studienrecherche weitere Studien identifiziert [9]. Die identifizierten Studien LOTIS-5 (NCT04384484), LOTIS-9 (NCT05144009) und LOTIS-10 (NCT05660395) liefern jeweils keine vergleichenden Daten von Loncastuximab tesirin als Monotherapie gegenüber dem aktuellen Therapiestandard.

Auf Basis der verfügbaren Datenlage ist gemäß G-BA davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit einer Loncastuximab tesirin-Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann.

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation

Loncastuximab tesirin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende AbD-Konzept bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Loncastuximab tesirin wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Das DLBCL ist ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und stellt die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems dar. Die Erkrankung geht mit der Infiltration und Schwellung von Lymphknoten und / oder extranodalem Gewebe einher und führt unbehandelt rasch zum Tod [10,11]. Die Symptomatik wird durch die Lokalisation der Schwellungen bestimmt. Beispielsweise kann es durch Schwellungen zu Obstruktion von Blutgefäßen oder Transportwegen kommen oder es können Funktionsstörungen involvierter Organe hervorgerufen werden [10]. Ein Teil der Patientinnen und Patienten leidet darüber hinaus unter Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß und / oder Gewichtsabnahme (B-Symptome) [10,11]. Insgesamt sind die Symptome vieldeutig und nicht für das DLBCL spezifisch. Daher ist

es erforderlich, die Diagnose über eine Gewebeprobe abzusichern. Die Stadieneinteilung kann entsprechend der Ausbreitung des DLBCL nach der Lugano-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation erfolgen, welche von therapeutischer sowie prognostischer Bedeutung ist [11,12].

Das primäre Therapieziel ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Auswahl der Drittlinientherapie erfolgt individualisiert und hängt insbesondere von dem vorherigen Verlauf der Erkrankung (frühes oder spätes Rezidiv), den Vortherapien, dem Alter und den Komorbiditäten der Patientin bzw. des Patienten ab. Sowohl CAR-T-Zelltherapien als auch die Stammzelltransplantation bilden in der Drittlinie einen potenziell kurativen Therapieansatz. Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten, für die diese Therapieoptionen nicht infrage kommen. Diese werden häufig in primär palliativer Intention behandelt [10,11].

Loncastuximab tesirin ist ein auf Cluster-of-Differentiation(CD)-19 abzielendes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. CD19 ist ein Transmembran-Protein, das auf der Oberfläche sowohl von gesunden als auch malignen B-Zellen exprimiert wird [13]. Nach Bindung an CD19 wird Loncastuximab tesirin in die Zelle aufgenommen, wo es nach proteolytischer Spaltung das als Alkylans wirkende SG3199 freisetzt. SG3199 bildet zytotoxische Kreuzverbindungen zwischen DNA-Strängen, wodurch der Zelltod induziert werden kann.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen klinischen Aspekte der Erkrankung andererseits ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebene PICO-Schema.

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^a
I(ntervention)	Loncastuximab tesirin
C(omparison)	Individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Bestrahlung
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)^c - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)^c - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - schwerwiegende / schwere Neutropenie - Tumorlysesyndrom (TLS)^c - schwerwiegendes / schweres Tumor Flare^c - schwerwiegender / schwerer Erguss oder schwerwiegendes / schweres Ödem - schwerwiegende / schwere Phototoxizität - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen

a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

b. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

c. potenzielles spezifisches unerwünschtes Ereignis der zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren Glofitamab, Odronextamab und Epcoritamab (siehe Kapitel 2)

CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; TLS: Tumorlysesyndrom

Die in Tabelle 2 dargestellten Endpunkte sind im Rahmen der AbD in einer geeigneten und patientenrelevanten Operationalisierung zu erheben.

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1 bis 5.3.3). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 03.02.2025). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [14] und der Risk Management Plan (RMP) [15] von Loncastuximab tesirin berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter [16] von Loncastuximab tesirin sowie den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [17] extrahiert.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 04.02.2025, Suchstrategien in Anhang B).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 03.02.2025).

Zusätzliche relevante Dokumente wurden über die Sichtung der Studienregistereinträge und über eine orientierende Websuche mit den Studiennamen recherchiert.

Durch die verschiedenen Rechschritte wurden insgesamt 7 Datenerhebungen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Loncastuximab Tesirin als Monotherapie

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen	Publikation und sonstige Dokumente
Laufende und geplante Datenerhebungen				
LOTIS-2 (ADCT-402-201; NCT03589469)	ja [14,15]	ja [18,19] / ja [18,19]	ja [13]	ja [20]
Studie zu Patientinnen und Patienten mit Leberfunktionsstörungen / LOTIS-10 (ADCT-402- 107; NCT05660395)	ja [14-17]	ja [21] / nein	nein	nein
NCT05658562	nein	ja [22] / nein	nein	nein
NCT05453396	nein	ja [23] / nein	nein	nein
LORELY	nein	ja [24] / nein	nein	nein
NCT05464719	nein	ja [25] / nein	nein	nein
Abgeschlossene Datenerhebungen				
ADCT-402-101 (NCT02669017)	ja [14]	ja [26] / ja [26]	nein	ja [27]
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen aus den Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Die EMA beauftragt die randomisierte Studie LOTIS-5, bei der Loncastuximab Tesirin in Kombination mit Rituximab im Vergleich Rituximab untersucht wird. Die FDA beauftragt eine Studie, bei der Loncastuximab Tesirin mit einer Immunochemotherapie kombiniert wird im Vergleich zur Immunochemotherapie allein. Darüber hinaus beauftragt die FDA eine Studie mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten.

Da diese Studien vom Anwendungsgebiet des vorliegenden AbD-Konzepts abweichen, wird auf eine Beschreibung verzichtet.

Studie LOTIS-2 (ADCT-402-201; NCT03589469)

Bei der Studie LOTIS-2 handelt es sich um eine noch laufende 1-armige Phase-II-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 2 vorangegangene systemische Therapielinien erhalten hatten. Die Patientinnen

und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate.

Die EMA beauftragt die Vorlage des finalen Studienberichts der Studie LOTIS-2.

Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Studie zu Patientinnen und Patienten mit Leberfunktionsstörungen / LOTIS-10 (ADCT-402-107; NCT05660395)

Sowohl die EMA als auch die FDA beauftragten eine offene, nicht randomisierte Phase-I-Dosis-Eskalationsstudie bei Patientinnen und Patienten mit moderaten oder schweren Leberfunktionsstörungen. Durch die Suche in Studienregistern wurde die Studie LOTIS-10 (ADCT-402-107; NCT05660395) identifiziert, bei der es sich möglicherweise um die beauftragte Studie handelt. Dabei handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie mit Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 1 vorangegangene systemische Therapielinie erhalten hatten. Alle Patientinnen und Patienten werden mit Loncastuximab Tesirin behandelt und anhand ihrer Leberfunktion in 3 Gruppen eingeteilt (normale Leberfunktion, moderate oder schwere Leberfunktionsstörungen). Primärer Endpunkt ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung mit einer dosislimitierenden Toxizität.

In der Studie ist Loncastuximab Tesirin in allen 3 Gruppen die Intervention. Daher ist die Studie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Laufende Datenerhebungen aus der Recherche in Studienregistern

Studie NCT05658562

Bei der Studie NCT05658562 handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-I/II-Studie bei japanischen Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 2 vorangegangene systemische Therapielinien erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate.

Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Studie NCT05453396

Bei der Studie NCT05453396 handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Malignom, darunter Patientinnen und Patienten mit DLBCL, mit einem Rezidiv mindestens 30 Tage nach einer CAR-T-Zell-Therapie

oder allogener Stammzelltransplantation. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate.

Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Studie LORELY

Bei der Studie LORELY handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL oder hochmalignem B-Zell-Lymphom, die nicht auf eine CAR-T-Zell-Therapie angesprochen haben. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate.

Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Studie NCT05464719

Bei der Studie NCT05464719 handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, die ein partielles Ansprechen 30 Tage nach einer CAR-T-Zell-Therapie hatten. Die Intervention ist Loncastuximab Tesirin als Konsolidierungstherapie. Primärer Endpunkt ist die Rate der Umwandlung in ein vollständiges Ansprechen.

Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Abgeschlossene Datenerhebung

Studie ADCT-402-101 (NCT02669017)

Bei der Studie ADCT-402-101 handelt es sich um eine abgeschlossene 1-armige Phase-I-Studie bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom, die nicht auf etablierte Therapien angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder, für die keine anderen Therapien zur Verfügung standen. Die Patientinnen und Patienten haben Loncastuximab Tesirin als Intervention erhalten. Primäre Ziele der Studie waren die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wurden 6 laufende sowie 1 abgeschlossene Datenerhebungen identifiziert.

Die Studien sind nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie 1-armig sind oder Loncastuximab Tesirin in allen Gruppen die Intervention ist (LOTIS-10). Insgesamt sind die identifizierten Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu schließen.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [3]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD zu Loncastuximab tesirin zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrags I23-09 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern) [8] herangezogen und eine Update-Recherche durchgeführt (zur Dokumentation der Informationsbeschaffung und Suchstrategien siehe Anhang A und Anhang B). Die dort identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 30.01.2025) wurden dahingehend geprüft, ob sie gemäß Einschlusskriterien eine potenzielle Datenquelle für die AbD darstellen.

Durch die Suche wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation DLBCL eingeschlossen werden. Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister, welche die Einschlusskriterien ebenfalls erfüllen (siehe Tabelle 4). In I23-09 [8] wurden diese nicht gesondert dargestellt, da sie bereits aus der Bearbeitung von anderen onkologischen Indikationen bekannt sind.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern^a

	Verfügbare Dokumente ^b		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
GLA-Register	nein	nein	ja [28,29]
RUBIN	nein	ja [30]	ja [31]
Klinische Krebsregister Deutschland	nein	nein	ja [32-35]
a. nach Anwendung der oben genannten Einschlusskriterien b. um Dokumente ergänzt, die von den Registerbetreibenden im Rahmen der Konzepterstellung zur Verfügung gestellt wurden			

5.4.2 Charakterisierung der Register

GLA-Register

Das German Lymphoma Alliance(GLA)-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der German Lymphoma Alliance mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform für die Datenerfassung von Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen zu schaffen (ausgenommen chronisch lymphatischer Leukämie, Morbus Hodgkin und multiples Myelom). Unter dem Dach des GLA-Registers werden sowohl die Daten bestehender Register eingebunden, als auch die Möglichkeit geschaffen, zukünftig weitere Entitäten zu erfassen, die bisher nicht abgebildet werden. In das GLA-Register werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten malignen Lymphom unabhängig vom Krankheitsstadium, der Behandlungslinie oder dem Therapiekonzept eingeschlossen. Falls verfügbar, werden alle relevanten Daten des vorherigen Krankheitsverlaufs retrospektiv erfasst. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, molekulargenetische Befunde, das jeweilige Therapieschema sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Die Dokumentation des DLBCL wurde im Jahr 2023 begonnen. Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihres Alters, ihrer Grunderkrankung oder ihrer Komorbiditäten nicht mehr für die Teilnahme an klinischen Studien infrage kommen, sollen besonders zu einer Teilnahme ermutigt werden. Die mittelfristige Finanzierung des Registers wird als gesichert angegeben. Der Start des Projektes und der Aufbau der Datenbank wurde über die GLA finanziert. Zusätzlich werden Kooperationsprojekte mit Industriepartnern durchgeführt.

Für die Konzepterstellung lag das Registerprotokoll und der annotierte Erhebungsbogen vor. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan, ein Kodierhandbuch und Standard Operating Procedures (SOPs).

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) mit dem Ziel betrieben, Informationen über die antineoplastische

Behandlung von hämatologischen Malignomen in Deutschland zu erfassen. Das Register ist die Fortsetzung des 2019 abgeschlossenen Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN). Die Patientinnen und Patienten wurden im TLN-Register bis 2021 beobachtet. Die Weiterbeobachtung wie auch die Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten ruht laut Registerbetreibenden im RUBIN-Register seit der Zulassung der 3 Arzneimittel Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab und ist ab 2025/2026 geplant. Im RUBIN-Register werden Patientinnen und Patienten mit DLBCL, follikulärem Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom oder Morbus Waldenström eingeschlossen. Patientinnen und Patienten können ab der 1. Therapielinie (jeweils zu Beginn einer neuen Therapielinie) ins Register aufgenommen werden, wobei die Therapie vor oder innerhalb von 8 Wochen nach der Einwilligung starten muss. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, Komorbiditäten, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Zudem ist geplant zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik patientenberichtete Instrumente einzusetzen. Finanziert wird das Register mit Unterstützung durch befristete Förderungen von pUs.

Für die Konzepterstellung lag das Registerprotokoll vor. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan, ein Kodierhandbuch und SOPs.

Klinische Krebsregister

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer dazu verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten. Die klinischen Krebsregister sollen daher grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung erfassen. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der 15 Krebsregister: Teilweise wurden die bestehenden epidemiologischen Krebsregister zu einem klinischen Krebsregister erweitert, es erfolgte ein Zusammenschluss bereits bestehender einrichtungsbezogener klinischer Krebsregister zu einem gemeinsamen klinischen Krebsregister oder es wurden komplett neue Strukturen geschaffen. Für die Harmonisierung der Daten und eine strukturierte Zusammenarbeit der Landeskrebsregister wurde ein Expertengremium (Plattform § 65c) gegründet. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden.

Für die Konzepterstellung lag der öffentlich verfügbare einheitliche onkologische Basisdatensatz vor [35]. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan, ein Kodierhandbuch und SOPs.

5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreibenden des GLA-Registers und RUBIN-Registers kontaktiert und gebeten den bereits für das AbD-Konzept zu Odronextamab (A24-18 [36]) beantworteten Fragebogen zu aktualisieren. Die Klinischen Krebsregister wurden ebenfalls kontaktiert und mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Der ausgefüllte Fragebogen des GLA-Registers ist in Anhang C, der des RUBIN-Registers in Anhang D und der der Klinischen Krebsregister in Anhang E aufgeführt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Loncastuximab tesirin ist. In Anhang F ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für die einzelnen Register dargestellt.

GLA-Register

Das GLA-Register ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Loncastuximab tesirin geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden.

Im Register werden bereits unter anderem umfangreiche Daten zu den verabreichten Therapien für das DLBCL und zu klinisch relevanten Komorbiditäten erfasst. Positiv hervorzuheben ist, dass der Zeitpunkt der Therapieentscheidung (z. B. über die Entscheidung im Tumorboard) dokumentiert wird. Zudem wird bei Ende jeder Therapielinie der Grund für das Ende erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe (ab Drittlinie) ist daher möglich (zur Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu der Fragestellung des vorliegenden Konzepts siehe Abschnitt unten). Die Registerbetreibenden geben an, dass der

Datensatz des Registers aufgrund des modularen Aufbaus mit Erweiterungsoptionen innerhalb von 1 Monat ergänzt werden kann.

Es werden alle Daten zur Erstdiagnose, zu jedem Progress und zu jeder Therapielinie mittels electronic Case Report Form (eCRF) erhoben. Es erfolgt zusätzlich eine jährliche Aufforderung zum Update des Krankheitsstatus. Eine Anpassung dieses Beobachtungsintervalls ist möglich.

Im Register werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden allgemeine und krankheitsspezifische Charakteristika (Komorbiditäten, Alter, Geschlecht, Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index(HCT-CI)-Score, Krankheitsausbreitung und Risikofaktoren, pathologische Parameter, Krankheitsdauer [für das Rezidiv]) erfasst. Die Registerbetreibenden geben an, dass diese Charakteristika systematisch identifiziert wurden und die Auswahl analyserelevanter Confounder vor der jeweiligen Analyse im zugehörigen spezifischen statistischen Analyseplan (SAP) nach dem Vorgehen analog zu Pufulete 2022 [37] prospektiv festgelegt wird (siehe Anhang C). Für die AbD ist sicherzustellen, dass alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Confounder vorab identifiziert und spätestens mit Start der AbD im Register erhoben werden. Zu den allgemeinen Anforderungen an die Adjustierung für Confounder siehe Abschnitt 5.5.3.

Den teilnehmenden Zentren werden Online-Schulungen bei Initiierung, für neues Studienpersonal oder zur Auffrischung im GLA-Register angeboten. Zusätzlich können weitere projektspezifische Schulungen durchgeführt werden. Ein Qualitätsmanagementsystem existiert.

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden besteht im GLA-Register die Möglichkeit von Record Linkage, sofern entsprechende eindeutige Identifier vorhanden und die rechtlichen Voraussetzungen geschaffen sind. Ein Datenabgleich mit den deutschen Krebsregistern ist in Planung. Im Rahmen der Lost-to-Follow-up Nachverfolgung erfolgt ein Datenabgleich mit den Melderegistern.

Im Hinblick auf eine AbD zu Loncastuximab tesirin besteht noch Anpassungsbedarf, der vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD umgesetzt werden sollte. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Vollständigkeit im GLA-Register

Das GLA-Register hat im Jahr 2023 mit der Dokumentation von Patientinnen und Patienten mit DLBCL begonnen und gemäß Angaben der Registerbetreibenden sind zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt 605 Patientinnen und Patienten dokumentiert davon 79 Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien. Von diesen Patientinnen und Patienten haben 2 eine Therapie mit Loncastuximab tesirin erhalten. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine Angaben dazu vor, für

wie viele dieser Patientinnen und Patienten eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, und die somit von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Die Registerbetreibenden geben an, dass die Daten repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation sein werden und schätzen die Vollzähligkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland insgesamt als ausreichend ein. Die Therapie mit bispezifischen Antikörpern werde wahrscheinlich überwiegend in größeren Zentren stattfinden und für diese gebe es im Register eine hohe Abdeckung, sodass die Vollzähligkeit für diese als sehr gut eingeschätzt wird. Die Therapie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat findet gemäß Angaben der Registerbetreibenden auch in kleineren Zentren statt, die aufgrund mangelnder Ressourcen nicht am Register teilnehmen (siehe Anhang C). Ziel des GLA-Registers ist es, jährlich mindestens 10 % der diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit DLBCL zu erfassen, wobei in den ersten 3 Jahren etwa 500 Patientinnen und Patienten pro Jahr eingeschlossen werden sollen.

Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Eine orientierende Betrachtung von Fallzahl Szenarien zum aufdeckbaren Effekt in Abhängigkeit von der Patientenzahl findet sich in Abschnitt 5.5.2.

Um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten, ist daher eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig. Gegebenenfalls ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Abgrenzung der Patientenpopulation und Dokumentation der Therapieentscheidung im GLA-Register

Basierend auf der Fragestellung müssen für eine AbD Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, von denjenigen abgrenzbar sein, für die diese Therapien infrage kommen. Die Registerbetreibenden geben an, dass eine Unterscheidung zwischen den beiden Patientenpopulationen möglich ist, wenn stringente Kriterien genutzt werden, wie z. B. Charakterisierung über den Krankheitsverlauf („CAR-Indikation“, siehe Anhang C).

Die Kriterien für die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Fragestellung des vorliegenden Konzepts müssen – sofern möglich – vorab eindeutig operationalisiert und entsprechend im Register erhoben werden. Ist dies nicht möglich, muss die Zuordnung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung sichergestellt werden (siehe auch Abschnitt 5.5.1.2). Die Therapieentscheidung im Tumorboard wird bereits im GLA-Register dokumentiert.

Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte im GLA-Register

Die Datenerhebung im Register erfolgt anlassbezogen: zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register, zu Beginn und Ende einer Therapielinie und zum letzten Follow-up (Tod oder Remission). Zusätzlich erfolgt eine jährliche Aufforderung zum Update des Krankheitsstatus.

Eine Anpassung des Beobachtungsintervalls ist laut Angaben der Registerbetreibenden möglich (siehe Anhang C).

Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es notwendig, die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und in standardisierten Intervallen, erfolgen.

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PRO) im GLA-Register

Eine Erhebung der PRO-Daten (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) findet bisher im GLA-Register noch nicht statt. Laut Registerbetreibenden ist dies aber analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [38] projektspezifisch umsetzbar. Langfristig sei eine Standarderhebung mit Start jeder neuen Therapielinie und 1-mal jährlich für alle Patientinnen und Patienten möglich. Zur Erhebung der PROs benennen die Registerbetreibenden den European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) und das Modul EORTC QLQ-NHL-High Grade 29 (HG29).

Die genannten PRO-Instrumente sind geeignet, um die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Für die AbD ist es erforderlich, dass die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnt, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte über die gesamte Laufzeit der AbD. Eine Erhebung entsprechend der AbD zu Brexucabtagen wäre somit angemessen. Die dafür notwendige Vertrauensstelle ist bereits im GLA-Register eingerichtet.

Erhebung unerwünschter Ereignisse im GLA-Register

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nicht systematisch im GLA-Register erhoben. Bisher werden ausgewählte UEs wie beispielsweise Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) oder Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) nach einer CAR-T-Zelltherapie erfasst. Projektspezifisch können weitere UEs hinzugefügt und mit dem System des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert werden, sofern der Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Zentren finanziert ist (siehe Anhang C).

Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die bisher erfolgte Erhebung nicht ausreichend. Für die AbD ist es erforderlich, dass das GLA-Register um die standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 2) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten im GLA-Register

Im Hinblick auf die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten sind im GLA-Register automatische Dateneingabeprüfungen (Query-System für Plausibilität, Konsistenz und Vollständigkeit) etabliert. Darüber hinaus führen ärztliche Mitarbeiter Plausibilitätsprüfungen der Einträge durch und mittels klinischer Monitore wird eine stichprobenartige Überprüfung (Source Data Verification) im Routinebetrieb etabliert, welche studienspezifisch erweitert werden kann (siehe Anhang C). Angaben dazu, in welchem Umfang diese erfolgen, liegen nicht vor. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [3].

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Loncastuximab tesirin geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden.

Im Register werden bereits unter anderem umfangreiche Daten zu den verabreichten Therapien für das DLBCL, Komorbiditäten und teilweise auch Supportivtherapien erfasst. Zudem wird bei Ende jeder Therapielinie der Grund für das Ende erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe (ab Drittlinie) ist daher möglich (zur Zuordnung der Patientinnen und Patienten zur vorliegenden Fragestellung siehe Abschnitt unten). Die Registerbetreibenden geben an, dass der Datensatz des Registers flexibel innerhalb von 3 bis 6 Monaten ergänzt werden kann. Positiv hervorzuheben ist, dass neben dem Überleben auch PROs zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Endpunkte erhoben werden sollen.

Die Daten können kontinuierlich im eCRF erfasst werden. Es werden alle Informationen zur Erstdiagnose bei Einschluss in das Register erfasst und die Charakteristika zur Population, Erkrankung und Therapie werden zu Beginn jeder neuen Therapielinie erfasst. Bei unveränderter Therapie und unverändertem Krankheitsverlauf bestätigen die Zentren dies alle 3 Monate. Daten zu PROs sollen mittels EORTC QLQ-C30 und dem Modul EORTC QLQ-NLH-HG29 beim Einschluss in das Register, zum Beginn einer Therapielinie sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate erfasst werden. Die genannten PRO-Instrumente sowie die dafür vorgesehenen Erhebungszeitpunkte sind geeignet, um die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Für die AbD sollte die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnen und auf die gesamte Laufzeit der AbD ausgeweitet werden, idealerweise weiterhin alle 3 Monate, mindestens aber 2-mal jährlich.

Im Register werden als potenzielle Confounder Patienten- und Krankheitscharakteristika, wie beispielsweise Geschlecht, Alter, Versicherungsstatus, Komorbiditäten, Krankheitsstadium bei Diagnose, Laborparameter pro Therapielinie, Art der Vortherapien, Dauer der Vortherapien,

Zeitpunkt seit Erstdiagnose bzw. seit Therapiebeginn etc., erfasst. Die Registerbetreibenden geben an, dass diese Charakteristika systematisch mithilfe einer Literaturrecherche (z. B. aus beschriebenen Charakteristika der indikationsspezifischen Zulassungsstudien und publizierten prognostischen Faktoren) und einem Expertengremium bestimmt wurden (siehe Anhang D). Zudem geben die Registerbetreibenden an, dass bei Bedarf noch nicht erfasste Confounder kurzfristig im eCRF ergänzt und sowohl prospektiv als auch retrospektiv erhoben werden können. Für die AbD ist sicherzustellen, dass alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Confounder vorab identifiziert und spätestens mit Start der AbD im Register erhoben werden. Zu den allgemeinen Anforderungen an die Adjustierung für Confounder siehe Abschnitt 5.5.3.

Den teilnehmenden Zentren werden diverse Schulungen zur Datenerfassung im RUBIN-Register angeboten. Zudem werden einzelne Zentren gezielt angesprochen, sofern im zentralen Datenmanagement Schulungsbedarf festgestellt wird (z. B. viele unplausible Dateneingaben). Weiterhin besteht die Möglichkeit einer telefonischen Besprechung mit der zuständigen Projektleitung des Registerbetreibenden.

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden besteht im RUBIN-Register die Möglichkeit von Record Linkage, sofern eine Aktualisierung des Erfassungssystems sowie die Erfassung eines eindeutigen Identifiers wie bspw. der Krankenkassen-Nummer erfolgt. In jüngeren Projekten wurde die Krankenkassen-Nummer bereits erfasst, Erfahrungen beim Linkage zweier Datenbanken liegen aktuell jedoch nicht vor.

Im Hinblick auf eine AbD zu Loncastuximab tesirin besteht noch Anpassungsbedarf, der vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD umgesetzt werden sollte. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Vollständigkeit im RUBIN-Register

Gemäß Angabe der Registerbetreibenden sind 349 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet im RUBIN-Register dokumentiert, die in 99 deutschen Zentren (Kliniken und Praxen) behandelt werden. Die Anzahl der im Register dokumentierten Patientinnen und Patienten mit einer Drittlinientherapie wird von den Registerbetreibenden mit 69 Patientinnen und Patienten angegeben (Stand 14.02.2025). Im Register sind keine Patientinnen und Patienten dokumentiert, die mit Loncastuximab tesirin behandelt wurden. Gemäß Angaben der Registerbetreibenden pausiere die Nachbeobachtung bzw. Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten seit Zulassung der 3 Wirkstoffe Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab. Die Registerbetreibenden schätzen die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland als ausreichend ein. Das RUBIN-Register umfasst Kliniken und Praxen, wobei im vorhergehenden TLN-Register hauptsächlich niedergelassene Praxen teilgenommen haben [39]. Die Registerbetreibenden gehen davon aus, dass die aktuelle Stichprobe repräsentativ für die Patientinnen und Patienten in

Deutschland ist. Begründet wird dies unter anderem damit, dass ein Vergleich verschiedener Patientencharakteristika mit denen aus anderen publizierten Datenquellen keine Hinweise auf eine Selektion der Patientinnen und Patienten zeigen. Bei der interessierenden Patientenpopulation gehen die Registerbetreibenden davon aus, dass diese – sobald eine größere Fallzahl erreicht wird – ebenfalls repräsentativ ist. Die Registerbetreibenden schätzen, dass insgesamt circa 5 % der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr rekrutiert werden können (siehe Anhang D).

Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Eine orientierende Betrachtung von Fallzahlsszenarien zum aufdeckbaren Effekt in Abhängigkeit von der Patientenzahl findet sich in Abschnitt 5.5.2.

Um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten, ist daher eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig. Gemäß Aussage der Registerbetreibenden sei eine Teilnahme weiterer Zentren möglich. Gegebenenfalls ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Abgrenzung der Patientenpopulation im RUBIN-Register

Die Registerbetreibenden geben an, dass die Abgrenzung von Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, möglich ist. Dafür müssten Kriterien für die Eignung/Nichteignung für eine Stammzelltransplantation bzw. CAR-T-Zelltherapie definiert werden (siehe Anhang D).

Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten muss sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig der Fragestellung zugeordnet werden können. Die Kriterien für die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Fragestellung müssen – sofern möglich – vorab eindeutig operationalisiert und entsprechend im Register erhoben werden. Ist dies nicht möglich, muss die Zuordnung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung sichergestellt werden (siehe auch Abschnitt 5.5.1.2).

Erhebung unerwünschter Ereignisse im RUBIN-Register

UEs werden derzeit nur für einzelne Medikamente im RUBIN-Register erhoben. Dabei orientiert sich das Erfassungsformular am Meldebogen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für Nebenwirkungen. Die Registerbetreibenden geben an, dass die Ereignisse durch die teilnehmenden Zentren als Freitext dokumentiert und bei Bedarf durch den Registerbetreibenden mittels MedDRA kodiert werden (siehe Anhang D).

Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die bisher erfolgte Erhebung nicht ausreichend. Gemäß Angaben der Registerbetreibenden können im eCRF alle UEs der interessierenden

Patientenpopulation erfasst werden, sofern der Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Zentren finanziert ist.

Für die AbD ist es erforderlich, dass das RUBIN-Register um die standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 2) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten im RUBIN-Register

Im Hinblick auf die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten werden im RUBIN-Register automatisierte Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfungen der eCRFs durchgeführt. Zusätzlich erfolgen regelmäßige interne und externe Audits. Weiterhin werden stichprobenartige Überprüfungen wichtiger Daten von klinischen Monitoren in den Studienzentren (Source Data Verification) durchgeführt (siehe Anhang D). Angaben dazu, in welchem Umfang diese erfolgen, liegen nicht vor. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [3].

Klinische Krebsregister Deutschland

Der Verbund der Klinischen Krebsregister erfasst prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und damit auch solche mit rezidiviertem und refraktärem DLBCL ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. Wie in Abschnitt 5.4.2 beschrieben, bestehen zwischen den 15 länderspezifischen Krebsregistern strukturelle Unterschiede. Die Eignung der Klinischen Krebsregister für die Durchführung einer AbD wurde erstmals im AbD-Konzept zu Brexucabtagen Autoleucel beim Mantelzelllymphom geprüft [40]. In dem Konzept wurde beschrieben, dass sich die Klinischen Krebsregister aufgrund des nicht ausreichenden Umfangs des gesetzlich festgelegten Basisdatensatzes als primäre Datenquelle nicht eigneten. Der Basisdatensatz wurde seit dieser Prüfung um neue Felder erweitert. Seitdem werden beispielsweise die genetische Variante der Erkrankung, der Typ der Therapieempfehlung der Tumorkonferenz sowie die Therapieabweichung davon aufgrund von Patientenwunsch dokumentiert.

Für die vorliegende AbD eignen sich die Klinischen Krebsregister derzeit bereits aus den folgenden Gründen nicht als primäre Datenquelle. Die interessierende Patientenpopulation lässt sich voraussichtlich nicht vollständig abgrenzen, da eventuelle Kontraindikationen für die CAR-T-Zelltherapie nicht erfasst werden und die Therapielinie nur indirekt bei vollständiger Dokumentation des Therapieverlaufs abgeleitet werden kann (siehe Anhang E).

Darüber hinaus werden keine Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten dokumentiert, außer es handelt sich um meldepflichtige onkologische Vorerkrankungen. Entsprechend umfasst der Basisdatensatz auch nur Therapien onkologischer Begleiterkrankungen. Daten zu patientenberichteten Endpunkten werden in der Regel nicht erhoben. Nebenwirkungsdaten

werden zwar im Datensatz erfasst, jedoch nur Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Bestrahlung oder systemischen Therapie, und zudem nicht von allen Landesregistern mit dem MedDRA-System kodiert. Zudem fehlen wesentliche Informationen zu potenziellen Confoundern und deren Identifikation. Zwar liegen zu einzelnen Krebsentitäten spezifische Zusatzmodule vor, z. B. zu Brust- und Darmkrebs [35], für das DLBCL und für Lymphome allgemein gibt es jedoch kein solches Modul.

Für die Durchführung der AbD in den Klinischen Krebsregistern wären neben der Zusammenführung der Daten aus den verschiedenen Registern, Datensatzerweiterungen in kürzerer Frist notwendig, was nach Angabe der Registerbetreibenden nicht realisierbar ist (siehe Anhang E).

Positiv hervorzuheben ist, dass aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht davon auszugehen ist, dass die Klinischen Krebsregister annähernd Vollständigkeit für die onkologischen Erkrankungen erreichen. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten werden bereits die Standardisierung der Erhebung, Plausibilitätsprüfungen sowie IT-gestützte Prüfungen durchgeführt. Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar. Für die Durchführung einer AbD sollten die Maßnahmen um eine Source Data Verification ergänzt werden. Auch wenn der onkologische Basisdatensatz derzeit noch nicht umfassend genug zur Durchführung einer AbD zu Loncastuximab tesirin ist, werden bereits wichtige Informationen zur Erkrankung und zur Behandlung festgehalten. So werden zu den systemischen Therapien beispielsweise das Regime, der Start und das Ende mit Nennung des Grundes für das Therapieende dokumentiert. Darüber hinaus ist auch die Dokumentation der Therapieplanung oder Therapieempfehlung durch die Tumorkonferenzen möglich.

Zusammenfassend ist der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für das DLBCL spezifischen, gesetzlich festgelegten Basisdatensatzes, verbunden mit der fehlenden Flexibilität bei Datensatzerweiterungen derzeit noch keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Loncastuximab tesirin.

Zumindest das Problem der Datenzusammenführung der 15 klinischen Landeskrebsregister kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten zukünftig ändern [41]. Denn dort ist beschrieben, dass „bis zum 31. Dezember 2024 ein Konzept zur Schaffung einer Plattform, die eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung der Krebsregisterdaten fördert“ erstellt werden sollte. Zum Zeitpunkt der AbD-Konzepterstellung ist das Konzept nicht veröffentlicht und liegt somit nicht vor.

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Loncastuximab tesirin soll mit dem einer individualisierten Therapie verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [3].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für den Wirkstoff qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

Mehrere AbDs im Anwendungsgebiet

Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab [5] bzw. Glofitamab [6] und Epcoritamab [7] im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll. Daher ist für eine Realisierbarkeit empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der jeweiligen AbD zusätzlich im Kontrollarm der anderen 3 AbDs ausgewertet werden.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheinen derzeit sowohl das GLA-Register als auch das RUBIN-Register grundsätzlich als Datenquelle geeignet (siehe Abschnitt 5.4.3), sofern die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden.

GLA-Register

Dem GLA-Netzwerk gehören insbesondere große Praxen und Kliniken an. Die Registerbetreibenden konnten bereits Erfahrungen mit der Durchführung der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel sammeln. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der

interessierenden Patientenpopulation in der Drittlinie ist aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Ziel ist es, 10 % aller neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten pro Jahr ins GLA-Register aufzunehmen.

Im GLA-Register ist eine projektspezifische Erhebung von PROs sowie von UEs basierend auf ausgewählten spezifischen UEs möglich. Bisher werden einzelne, ausgewählte UEs erhoben. Das GLA-Register kann durch den modularen Aufbau des Registers Anpassungen zeitnah (1 bis 3 Monate) in Abhängigkeit von Umfang, Relevanz und Dringlichkeit umsetzen.

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register umfasst Kliniken und Praxen, wobei im vorhergehenden TLN-Register hauptsächlich niedergelassene Praxen teilgenommen haben. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation in der Drittlinie ist aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Laut Registerbetreibenden können insgesamt 5 % der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr rekrutiert werden und die Vollständigkeit könnte durch die Teilnahme weiterer Zentren erhöht werden.

Das RUBIN-Register plant ab 2025/2026 PROs zu erheben und könnte prinzipiell alle UEs für die interessierende Patientenpopulation erfassen, wenn der Dokumentationsaufwand finanziert ist. Bisher werden nur UEs für ausgewählte Medikamente erfasst. Anpassungen am RUBIN-Register sind flexibel und zeitnah (3 bis 6 Monate) möglich.

Eignung als primäre Datenquelle

Die vorliegende Fragestellung umfasst vor allem Immunchemotherapien als Vergleichstherapien, die auf allen Versorgungsebenen verabreicht werden. Aus diesem Grund wäre eine Kombination beider Register ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen. Dabei muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

Klinische Krebsregister

Der Verbund der klinischen Krebsregister könnte langfristig die primäre Datenquelle zur Durchführung einer AbD zu Loncastuximab tesirin darstellen. Voraussetzung dafür ist insbesondere, dass die im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten vorgesehene Plattform auch kurzfristige Datensatzanpassungen und -erweiterungen ermöglichen wird, sofern dies fragestellungsspezifisch erforderlich ist und die notwendigen Daten nicht durch Zusammenführung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität (Vollständigkeit und Richtigkeit) erhalten werden können.

Abgrenzung der Patientenpopulation im Register

In dem für die AbD erhobenen Datensatz muss sichergestellt werden, dass die Patientenpopulation eindeutig abgegrenzt werden kann von Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt. Eine Möglichkeit, dies zu gewährleisten, wäre, Kriterien zur Unterscheidung der beiden Populationen (z. B. analog zur Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)- „CAR-T-fähig“ und „Frail, nicht CAR-T-fähig“ [11]) zu identifizieren und vorab über im Register zu erhebende Variablen zu operationalisieren. Allerdings ist die Fähigkeit zur CAR-T-Zelltherapie keine eindeutig definierte Variable, die DGHO-Leitlinie gibt an, dass dies kontext- und produktspezifisch evaluiert werden sollte [11]. Die S3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) [10] besagt, dass die Kriterien zur Wahl der Therapie vielfältig sind und im individuellen Fall abgewogen werden müssen. Es ist somit fraglich, ob anhand von im Register erhobenen Patientencharakteristika die Eignung einer CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation eindeutig abgebildet werden kann. Als Alternative könnte zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine Abfrage etabliert werden, ob die Patientin bzw. der Patient generell für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation geeignet wäre. Über diese Variable wäre eine eindeutige Zuordnung der Patientinnen und Patienten zur Fragestellung möglich.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Dies umfasst insbesondere

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,

- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Queries zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [42]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Loncastuximab tesirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Loncastuximab tesirin) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog für prospektive Daten anzuwenden [43].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das GLA- und das RUBIN-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellen, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Loncastuximab tesirin beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. eine verlängerte Überlebenszeit sowie die Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (also die notwendige Fallzahl bzw. Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden

soll. In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit.

Für Loncastuximab tesirin liegen Ergebnisse der 1-armigen Studie LOTIS-2 (N = 145) sowohl im Dossier [13] als auch in einem Journalartikel aus 2024 [44] zum Datenschnitt vom 15.09.2022 vor. Es zeigt sich bei einem Follow-up von im Median 7,8 Monaten (Min; Max [0,3 Monate; 42,6 Monate]) eine mediane Überlebenszeit von 9,5 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [6,7 Monate; 11,5 Monate]). Dabei liegt der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten zu Monat 24 bei 29,5 % (95 %-KI: [22,0 %; 37,4 %] siehe Anhang H sowie [13]).

Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen und Patienten, die mit den Vergleichstherapien Tafasitamab + Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab behandelt und im Median 65,6 Monate bzw. bis zu 64 Monaten nachbeobachtet wurden, betrug 15,5 Monate [45] bzw. 11,2 Monate [46] (Anhang H).

Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen und Patienten, die mit den zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren Glofitamab [47], Epcoritamab [48] bzw. Odronextamab [49] behandelt wurden, lag zwischen 7,9 und 19,4 Monaten bei medianen Beobachtungsdauern von 8,0 bis 25,5 Monaten (Anhang H).

Zur Beobachtung deutlicher Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten bei der AbD mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [50]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Orientierende Betrachtung von Fallzahlscenarien

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist bei Patientinnen und Patienten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens primäres Therapieziel. Die vorhandenen Daten zu Loncastuximab tesirin und den Vergleichstherapien liefern jedoch keine hinreichenden Informationen (siehe unten) für eine orientierende Fallzahlschätzung. Im vorliegenden AbD-Konzept erfolgt daher eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlscenarien. Dafür werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die auf Basis der im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine AbD zu Loncastuximab tesirin in Deutschland zur Verfügung stehenden Anzahl an Patientinnen und Patienten (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Gemäß dem vom G-BA gefassten Beschluss zu Loncastuximab tesirin [4] und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Tisagenlecleucel [51] sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

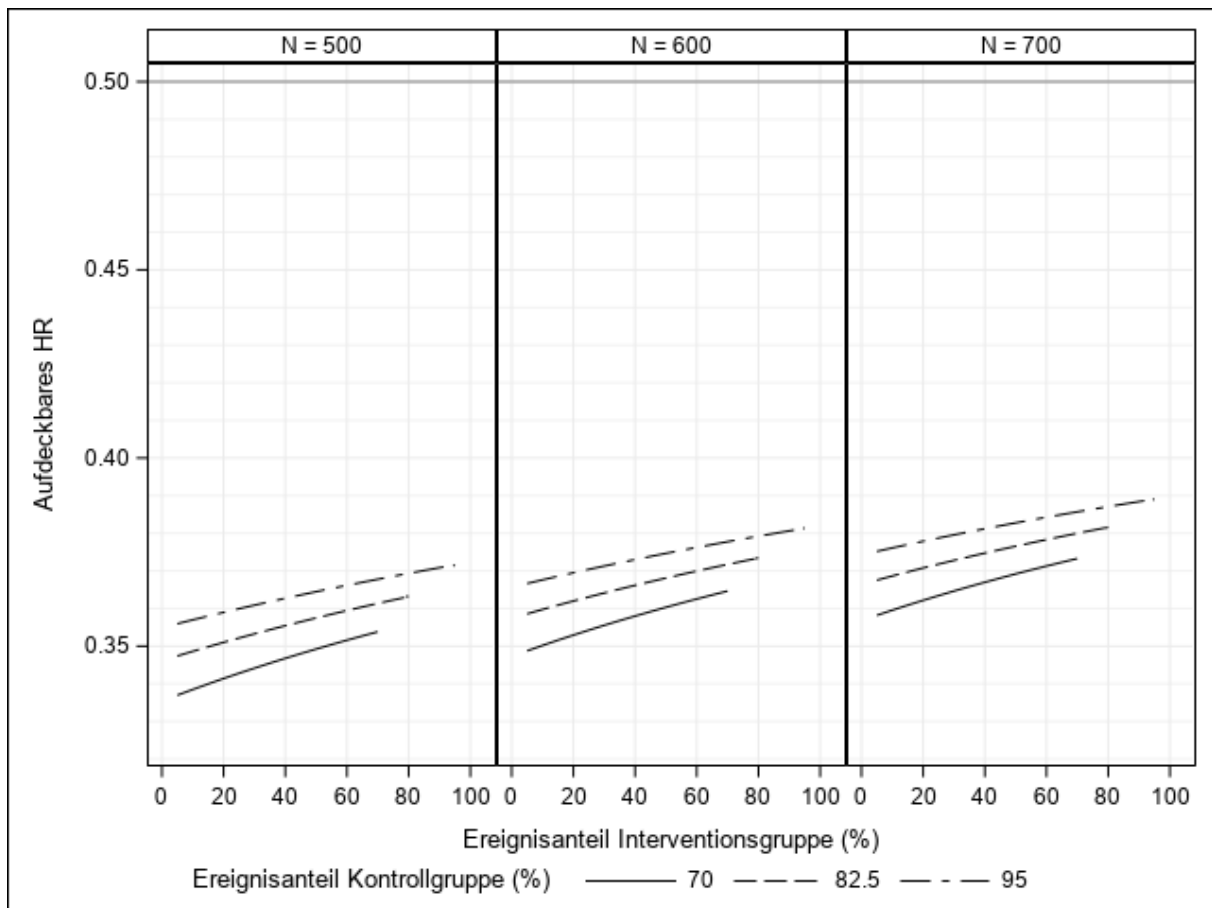
Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden im Folgenden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Gesamtüberlebens – dargestellt, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Hierfür werden die 3 Stichprobengrößen $N = 500$, $N = 600$ und $N = 700$ verwendet. Für die Kontrollgruppe werden basierend auf den gesichteten Daten Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 70 %, 82,5 % und 95 % zu Monat 36 angenommen (siehe „Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlscenarien“ unten). Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 70 %, bis 80 % bzw. bis 90 % dargestellt.

Weiterhin angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) sowie eine verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen wurden jeweils mittels SAS 9.4 unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 [52] durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Fallzahlbetrachtung für eine mögliche AbD zu Loncastuximab tesirin auf den Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Eine Unsicherheit ergibt sich daraus, dass in kürzerer Zeit mehrere Wirkstoffe im selben Anwendungsgebiet zugelassen wurden, für die der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen eingeleitet hat (siehe dazu auch Abschnitt 5.5.1.1). Der zukünftige Stellenwert der einzelnen Therapien (einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie) im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich nicht abschätzen. Es

werden daher Rekrutierungsverhältnisse von 1:1, 1:3 und 1:5 zwischen Intervention und Vergleichstherapie betrachtet (für 1:1 und 1:5 siehe Anhang G).

Die folgende Abbildung 1 zeigt den aufdeckbaren Effekt mit einer Spanne von ca. $HR = 0,35$ bis $HR = 0,40$ (mit einer Power von 80 %) zum Vorteil von Loncastuximab tesirin gegenüber der Vergleichstherapie unter Verwendung festgelegter Stichprobengrößen und Ereignisanteile in beiden Behandlungsgruppen (siehe auch Anhang G).



36-monatige Beobachtungsdauer; 1-seitiger Test mit verschobener Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$, gekennzeichnet mit der horizontalen Linie bei $HR = 0,5$) und Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ (HR: Hazard Ratio; N: Stichprobenumfang)

Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:3)

Aus Abbildung 1 geht z. B. hervor, dass bei einer Stichprobengröße von 600 Patientinnen und Patienten bei einem Verteilungsverhältnis von 1:3 zwischen Intervention und Vergleichstherapie, einem Ereignisanteil von 70 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 55 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,36 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden kann.

Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien

Zur Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien werden im Folgenden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den pivotalen Studien von Intervention und Vergleichstherapie inklusive der zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren beschrieben.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass Unsicherheiten vorliegen, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse deutlich einschränken. So ist unklar, wie hoch der Anteil der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt und ob sich dieser Anteil zwischen den Studien zu Loncastuximab tesirin und den Vergleichstherapien unterscheidet. Vor diesem Hintergrund kann auch die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nicht beurteilt werden, da nicht abgeschätzt werden kann, ob sich die jeweiligen Teilpopulationen der potenziell von der Fragestellung umfassten Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Anzahl vorangegangener Therapielinien und somit der Schwere und dem Fortschreiten der Erkrankung, sowie weiterer prognostischer Faktoren unterscheiden. Zudem sind die durch Extrapolation ermittelten Ereignisanteile zu Monat 36 aufgrund der getroffenen Annahmen [52] mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau lassen die aufgeführten Studienergebnisse keine hinreichende Einschätzung der Effekte zu, die für eine orientierende Fallzahlschätzung für den Vergleich von Loncastuximab tesirin mit der Vergleichstherapie notwendig wäre. Die Daten können aber Orientierungspunkte für die Ereignisanteile der Vergleichstherapien in den dargestellten orientierenden Fallzahlszenarien liefern.

Daten zur Vergleichstherapie

Zu den für die Konzepterstellung übermittelten Vergleichstherapien liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet unter anderem publizierte Ergebnisse zu Tafasitamab + Lenalidomid [45] und das Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin [46] vor (siehe Anhang H).

Für die Komparatoren Glofitamab, Epcoritamab und Odronextamab, die laut Auftrag des G-BA ergänzend berücksichtigt werden sollen, liegen jeweils Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben im Dossier zur Nutzenbewertung bzw. im EPAR vor (Glofitamab, [47], Epcoritamab [48] bzw. Odronextamab [49], siehe Anhang H).

Nach Extrapolation der Angaben für alle genannten Vergleichstherapien auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 36 Monaten [52] ergeben sich Ereignisanteile von 72 % bis 96 %. Hiervon abgeleitet wurden in den orientierenden Fallzahlszenarien Ereignisanteile zwischen 70 % und 95 % für die Kontrollgruppe berücksichtigt.

Daten zu Loncastuximab tesirin

Für Loncastuximab tesirin liegen Ergebnisse der 1-armigen Studie LOTIS-2 vor (Anhang H). Nach Extrapolation der Angaben auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 36 Monaten [52] ergibt sich ein Ereignisanteil 93 % unter Loncastuximab tesirin.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten kann auf Basis dieser Daten nicht abgeschätzt werden, wie viele Patientinnen und Patienten in die AbD eingeschlossen werden müssen, um unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese einen Vorteil von Loncastuximab tesirin abzuleiten.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [3].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Loncastuximab tesirin soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [53]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [54-56],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert, z. B. anhand wissenschaftlicher Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellung der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3,37]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [37]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [57], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [58].

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Loncastuximab tesirin als auch für die Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.

- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [59]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [60].

Berücksichtigung retrospektiver Daten

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass retrospektive Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Loncastuximab tesirin sollte daher ausschließlich mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Loncastuximab tesirin hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^a
I(ntervention)	Loncastuximab tesirin
C(omparison)	Individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Bestrahlung
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)^c - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)^c - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - schwerwiegende / schwere Neutropenie - Tumorlysesyndrom (TLS)^c - schwerwiegendes / schweres Tumor Flare^c - schwerwiegender / schwerer Erguss oder schwerwiegendes / schweres Ödem - schwerwiegende / schwere Phototoxizität - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen

a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

b. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

c. potenzielles spezifisches unerwünschtes Ereignis der zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren Glofitamab, Odronextamab und Epcoritamab (siehe Kapitel 2)

CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Loncastuximab tesirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das GLA-Register und das RUBIN-Register scheinen grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim GLA-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (PROs und UEs) sowie der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus muss in beiden Registern sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig der Fragestellung zugeordnet werden können. Eine Kombination beider Register wäre ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen.
- Die AbD zu Loncastuximab tesirin sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll. Daher ist für eine Realisierbarkeit empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der jeweiligen AbD zusätzlich im Kontrollarm der anderen 3 AbDs ausgewertet werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde deshalb eine orientierende Betrachtung von Fallzahlsszenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.

- Gemäß dem vom G-BA gefassten Beschluss zu Loncastuximab tesirin und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Tisagenlecleucel sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu geplanten und laufenden Studien ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung vergleichender Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlsszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll, eine AbD durchzuführen.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 hat der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab [5] bzw. Glofitamab [6] und Epcoritamab [7] im selben Anwendungsgebiet eingeleitet. In der vorliegenden Situation wäre die Durchführung einer AbD als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Patientinnen und Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt und jeder der 4 Wirkstoffe könnte jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden. Für die Planung einer solchen Studie wäre allerdings ein vor Beginn der AbDs und unabhängig von den einzelnen zu bewertenden Arzneimitteln erstelltes Masterprotokoll notwendig, das um jeweils wirkstoffspezifische Protokollappendizes ergänzt wird [61].

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [62]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7018/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Loncastuximab-tesirin_2022-AbD-004.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünftes Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 07.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6260/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_D-936_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2024 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6460/2024-02-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Odronextamab_2023-AbD-012.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Glofitamab (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7019/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-abD_Glofitamab_2022-AbD-016.pdf.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Epcoritamab (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7020/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Epcoritamab_2022-AbD-018.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/I23-09>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünftes Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11128/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Loncastuximab-tesirin_2022-AbD-004_TrG.pdf.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [online]. 2022 [Zugriff: 18.02.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
11. Lenz G, Chapuy B, Glaß B et al. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Leitlinie [online]. 2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27): 3059-3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
13. Swedish Orphan Biovitrum. Loncastuximab tesirin (Zynlonta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/955/#dossier>.
14. European Medicines Agency. Zynlonta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf.

15. European Medicines Agency. EU Risk Management Plan for Zynlonta; Loncastuximab tesirine [online]. 2022 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/zynlonta-epar-risk-management-plan_en.pdf.
16. Food and Drug Administration. BLA 761196; BLA ACCELERATED APPROVAL [online]. 2021 [Zugriff: 30.01.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2021/761196Orig1s000ltr.pdf.
17. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments: searchable Database [online]. [Zugriff: 03.02.2025]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
18. ADC Therapeutics. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LOTIS-2) [online]. 2023 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589469>.
19. ADC Therapeutics. A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11.
20. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021; 22(6): 790-800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00139-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00139-X).
21. ADC Therapeutics. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Loncastuximab Tesirine in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or High-grade B-cell Lymphoma With Hepatic Impairment (LOTIS-10) [online]. 2024 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05660395>.
22. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. A Study of MT-2111 in Patients With Relapsed/Refractory DLBCL [online]. 2025 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05658562>.
23. University of Washington. Loncastuximab Tesirine for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies [online]. 2024 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453396>.
24. IRCCS Istituto Clinico Humanitas. Use of LONcastuximab Tesirine in patients with RELapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell LYmphoma (DLBCL) or High Grade B-Cell Lymphoma (HGBCL) who have progressive disease after CAR T-cell treatment - LORELY [online]. [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001147-24.

25. M. D. Anderson Cancer Center. A Phase II Study of Loncastuximab Tesirine as Consolidation Strategy in Patients With LBCL in PR After CAR T-cell Therapy [online]. 2024 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05464719>.
26. ADC Therapeutics. Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) [online]. 2021 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02669017>.
27. Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C et al. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2021; 137(19): 2634-2645. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007512>.
28. German Lymphoma Alliance. GLA-Register [online]. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/website-register.html>.
29. German Lymphoma Alliance. German Lymphoma Alliance-Registry; Protocol-Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2023.
30. iOMEDICO. Registry Platform Hematologic Malignancies (RUBIN) - Extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms (RUBIN) [online]. 2023 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06043011>.
31. iOMEDICO. Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN) extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms, Project Plan V 1.0 [unveröffentlicht]. 2023.
32. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Forschung mit Krebsregisterdaten [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/.
33. Plattform § 65c [online]. [Zugriff: 19.01.2024]. URL: <https://plattform65c.de/>.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
35. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Bundeseinheitlicher Onkologischer Basisdatensatz [online]. [Zugriff: 25.02.2025]. URL: <https://basisdatensatz.de>.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres DLBCL); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-18.html>].

37. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
38. Singer S, Bayer O, Schranz M et al. „Patient-reported outcomes“ in medizinischen Registern; Erfahrungen aus einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung. *Onkologie* 2024; 30(4): 304-311. <https://doi.org/10.1007/s00761-024-01494-2>.
39. Knauf W, Abenhardt W, Mohm J et al. Similar effectiveness of R-CHOP-14 and -21 in diffuse large B-cell lymphoma-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Eur J Haematol* 2019; 103(5): 460-471. <https://doi.org/10.1111/ejh.13295>.
40. 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.
41. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.
42. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
43. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
44. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica* 2024; 109(4): 1184-1193. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283459>
45. Duell J, Abrisqueta P, Andre M et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica* 2024; 109(2): 553-566. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283480>.
46. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1041/#dossier>.

47. Roche Pharma. Glofitamab (Columvi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/978/#dossier>.
48. AbbVie Deutschland. Epcoritamab (Tepkinly); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1004/#dossier>.
49. European Medicines Agency. Ordspono; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 27.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf.
50. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
51. 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); Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL)) [online]. 2024 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_TrG.pdf.
52. Chow SC, Wang H, Shao J. Sample Size Calculations in Clinical Research. Boca Raton: Taylor & Francis; 2003.
53. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. Stat Med 2007; 26(1): 20-36. <https://doi.org/10.1002/sim.2739>.
54. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. Value Health 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
55. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. Value Health 2009; 12(8): 1053-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.

56. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
57. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
58. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
59. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
60. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-37_abd-bei-marktzugang-mehrerer-arzneimittel-einer-wirkstoffklasse_rapid-report_v1-0.pdf.
62. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
63. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	29.01.2025	B-Zell Lymphom, B Cell Lymphoma, Lymphoma
Orphanet https://www.orpha.net/de/research-trials/registries	30.01.2025	Suche unter Forschungsprojekte und Register / Biobank: Suchbegriff: „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“
Heads of Medicines Agencies - European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies https://catalogues.ema.europa.eu/	30.01.2025	Lymphoma
Ausgewählte Websites		
Google https://www.google.de/	30.01.2025	Suchbegriffe: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom Register, diffuse large B cell lymphoma registry, DLBCL registry
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie https://www.dgho.de/	30.01.2025	browsen der Website
Lymphoma Coalition Europe https://lymphomacoalition.org/europe/	30.01.2025	browsen der Website
German Lymphoma Alliance https://www.german-lymphoma-alliance.de	30.01.2025	browsen der Website
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	24.01.2025	Suchstrategie siehe Anhang B
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	24.01.2025	Suchstrategie siehe Anhang B
Deutsches Register Klinischer Studien	24.01.2025	Suchstrategie siehe Anhang B

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 23, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [63] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/
2	*Lymphoma, B-Cell/
3	((b-cell or bcell) adj3 (lymphom* or malignanc*)).ti,ab.
4	((large cell* or lymphoid* or histiocytic* or plasmablastic*) adj3 lymphom*).ti,ab.
5	DLBCL.ti,ab.
6	or/1-5
7	*Registries/
8	(registry or registries).ti,ab.
9	or/7-8
10	6 and 9
11	remove duplicates from 10
12	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
13	hi.fs. or case report.mp.
14	or/12-13
15	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
16	11 not (14 or 15)
17	Cochrane database of systematic reviews.jn.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	meta analysis.pt.
20	or/17-19
21	10 and 20
22	16 or 21
23	22 and 20230924:3000.(dt).

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
B Cell Lymphoma [Condition OR Disease], Observational, Patient registries [Study Type]

2. *DRKS*

Anbieter: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie
B Zell AND Register
C83.3 im Feld [Untersuchte Krankheit/Gesundheitsprobleme]

Suche nach Studien zu Loncastuximab tesirin

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
B Cell Lymphoma [Condition OR Disease] AND Loncastuximab OR ADCT-402 [Other Terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Loncastuximab OR ADCT-402 OR (ADCT 402) OR ADCT402

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

Suchstrategie
Loncastuximab, ADCT-402, ADCT402

Anhang C Rückmeldung zum GLA-Register

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum GLA-Register dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung von 3 Konzepten für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für die Wirkstoffe Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbDs geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, auch in Hinblick auf die Therapielinie, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

☐ nein ☒ ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?
Insofern der Terminus „nicht geeignet“ klar definiert ist.

2. Lassen sich in Ihrem Patientenregister Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, von denjenigen Patientinnen und Patienten abgrenzen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt?

☐ nein ☒ ja

Wenn **stringente Kriterien genutzt werden**, ist dies möglich, z.B. Charakterisierung über Krankheitsverlauf (CAR-Indikation)

1. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Ende der ersten Therapie und adäquate Allgemeinparameter oder
2. Rezidiv und adäquate Allgemeinparameter (begrenzte Anzahl).

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

3. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes DLBCL?
 - Rückfall nach vollständiger Remission, ab 3 Monaten nach Therapieende
- b) für ein refraktäres DLBCL?
 - Nicht Erreichen einer kompletten Remission am vorgesehenen Therapieende oder Rückfall innerhalb von 3 Monaten nach kompletter Remission (ggf. 6 Monate – im SAP zu definieren)

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin und / oder Epcoritamab dokumentiert?

☒ ja, mit Glofitamab ☒ ja, mit Loncastuximab tesirin ☒ ja, mit Epcoritamab
- Uptake von Loncastuximab/Epcoritamab seit 2024, Glofitamab früher, vorgesehen sind alle Substanzen seit Initiierung.

5. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin oder Epcoritamab dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____
Es werden immer alle Therapien erfasst.

6. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des diffus großzelligem B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bereits erhalten haben? Und geht aus diesen Angaben die Therapielinie hervor?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Es erfolgt eine vollständige Dokumentation aller Wirkstoffe, Beginn und Ende jeder Therapielinie, Anzahl der vorgesehen und durchgeführten Therapiezyklen, Konsolidierungstherapie sowie Erhaltungstherapie (falls zutreffend). Zudem wird das Ansprechen auf jeden Therapieabschnitt (Induktion, Konsolidierung, +/- Erhaltung), sowie der Grund für das Therapieende (z.B. Therapieabschluss, Toxizität, Versagen etc.). dokumentiert.

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 36 – 49)

7. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

☐ nein ☒ ja

Grundsätzlich wird die Therapieentscheidung, z.b. Tumorboard dokumentiert, allerdings keine differentialtherapeutische Betrachtung. Da ein Versagen auf die Therapie oder Abbruch wegen Toxizität (s. 6.) dokumentiert werden und eine Nachverfolgung wegen eines Progresses über den gesamten Krankheitsverlauf erfolgt, können die Gründe für eine neue Therapie jederzeit identifiziert werden.

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Wesentliche Begleiterkrankungen werden erfasst, eine detaillierte Medikationsanamnese wird nicht routinemäßig erfasst (zu aufwändig): interessant wäre eine Verknüpfung zu Krankenkassendaten zu diesem Zweck, z.B. über Krankenkassennummer (soll im Register ab dem nächsten Amendment dokumentiert werden).

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Sämtliche verfügbare Informationen zu genetischen Informationen (IHC, FISH, NGS etc) können dokumentiert werden. Penetranz in der Routine durchaus heterogen.

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 12 – 15; MYC, BCL 2 und BCL 6 Translokation, DLBCL Subtyp (GBC, ABC))

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
Zu Beginn jeder Therapie werden Grundlaborparameter erfasst, zudem werden im Rahmen bestimmter Therapieverfahren (CAR, HDT) zentrale Labordaten (z.B. zur Rekonstitution) erfasst. Projektbezogen können weitere Daten im Verlauf eingesammelt werden.

Siehe annotierten aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 20 – 23)

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
Histologisch bestätigte Diagnose nach WHO, dynamische Kodierung bei Wechsel der Klassifikation.

Siehe annotierten aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 12)

12. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
Zum Ende jeder Therapie wird das Lymphomansprechen (Lugano-Kriterien) und die verwendete, diagnostische Methode (CT; PET/CT; MRT; Sonographie) erfasst.
Perspektivisch ist in den nächsten Jahren eine Bilddatenspeicherung avisiert, die theoretisch (sehr aufwändig (?Bedeutung)) für eine zentrale Befundung genutzt werden könnte.

13. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Projektspezifisch ist die prospektive PRO-Erhebung möglich, analog des Vorgehens in der von uns aktiv durchgeführten AbD (<https://www.g-ba.de/studien/abd/tecartus/>) beim Mantelzelllymphom. Details finden sich in: Kaiser et. al. 2023 ([Seltene Erkrankungen | Datenerhebungen zu Arzneimitteln – eine Perspektive für die Krebsregister | springermedizin.de](#)) und Singer et. al. 2024 („Patient-reported outcomes“ in [medizinischen Registern | Die Onkologie \(springer.com\)](#)).

Langfristig ist eine Standarderhebung mit Start jeder neuen Therapielinie und einmal jährlich für alle Patienten möglich (z.B. über Patient Self-Entry Mechanismen). Eingesetzt würde auch hier der EORTC QLQ-NHL-HG29 Fragebogen. Geplant ist hier eine direkte Kontaktierung der Patienten.

14. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

☒ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

s. 13. Eingesetzt wird auch hier der EORTC QLQ-C30 Fragebogen.

15. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Unerwünschte Ereignisse (UE) analog einer klinischen Prüfung werden routinemäßig nicht erhoben. Besondere UE wie beispielsweise ICANS, CRS nach CAR-T Gabe werden erfasst. Projektspezifisch kann die UE Erfassung ergänzt werden, was jedoch mit einem höheren Dokumentationsaufwand verbunden ist. Ressourcen müssen dann ggf. im Projekt vorgesehen werden. Analog der AbD beim Mantelzelllymphom bietet sich die Dokumentation relevanter AESI für die AbD an.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
entfällt

16. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

☐ nein ☒ ja

17. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
Körpergröße, Gewicht, ECOG, anatomische Ausbreitung, weiterhin Komorbiditäten und
Risikofaktoren werden routinemäßig dokumentiert.

Siehe annotierten aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 16-19),

18. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Es wird der gesamte Krankheitsverlauf beginnend ab Erstdiagnose abgefragt.

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 12)

19. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung,
zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

☐ nein
☒ teilweise
☒ ja:
☒ exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
☒ exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
☒ exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
☒ exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei
Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

Patientenfaktoren: Es werden Datumsangaben zu Geburt und Tod erfasst. Die
Dokumentation von Schwangerschaften ist bereits vorgesehen.

Krankheitsdaten: Es werden Datumsangaben zur Erstdiagnose und jedem weiteren Rückfall
bzw. Daten aller Therapielinien (Beginn und Ende) dokumentiert.

Wichtige Untersuchungen: Labordaten, Datum von dokumentierten Bildgebungen

20. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien
(Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Das Therapieschema (Wirkstoffe), Therapiebeginn und Ende, sowie Zyklenzahl werden
dokumentiert, allerdings werden keine Therapie-Pausen und Dosismodifikationen
routinemäßig erfasst.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B Seite 36-38, 44)

21. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z. B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)
Ausgewählte klinisch relevante Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre, pulmonale, renale, endokrine Vor- und Begleiterkrankungen) werden dokumentiert. Vor HDT oder vergleichbaren Therapieelementen werden die Parameter des HCT-CI-Scores erfasst.

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 26, 52).

22. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, Refraktärität, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Diagnose/Rezidivdatum, Pathologische Befunde, Gewicht, Anatomisches Befallsmuster, B-Symptome, Labordaten, ECOG, Ansprechen auf die Therapie, Dauer der Remission, Rückfallmuster und Symptome jedes Progresses/Rezidives inklusive aller Krankheitscharakteristika werden repetitiv für jede Behandlungslinie abgefragt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 Seite 12- 29.

23. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Es werden alle Daten zur Primärdiagnose, zu jedem Progress und zu jeder Therapielinie erhoben. Es erfolgt zusätzlich eine jährliche Aufforderung zum Update des Krankheitsstatus und Erhebung des letzten Kontaktes zum Patienten. Eine Anpassung des Beobachtungsintervalls ist möglich.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
Siehe annotierter aCRF_2024_10_31.

24. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

☒ nein ☒ ja

Aufgrund der Heterogenität der Krankheits- und Therapieverläufe sind relative Zeitpunkte definiert, z.B. wird vor jeder neuen Therapie eine Erfassung von Komorbiditäten durchgeführt, ebenso die Erhebung von Laborparametern etc. Dies erlaubt einen besseren linienspezifischen Vergleich als die Festlegung von absoluten Zeitpunkten.
EPRO-Untersuchungen müssen ebenfalls relativ zu definierten Therapielinien durchgeführt werden, demgegenüber werden absolute Zeitpunkte für dezidierte Daten erhoben: ED, PD, Tod.

25. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Über den gesamten Krankheitsverlauf: Erstdiagnose bis zum Tod, Rücknahme des Einverständnisses oder „Lost to follow up“.

26. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Allgemein: Komorbiditäten zu Beginn und in jeder individuellen Therapielinie: Alter, Geschlecht, HCT_CI-Score
Krankheitsspezifisch: Krankheitsausbreitung und Risikofaktoren, pathologische Parameter, Krankheitsdauer (für Rezidiv)

27. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z.B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

☐ nein

☒ ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

Bei der langfristigen Datenerhebung erfasst das Register möglichst umfänglich potentielle Confounder. Die Auswahl analyserelevanter Confounder wird vor der jeweiligen Analyse im zugehörigen spezifischen SAP prospektiv festgelegt. Für die Auswahl dieser Confounder erfolgt das Vorgehen analog Pufulete et. al.

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

28. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- ☐ Patientinnen und Patienten/Angehörige (theoretisch zukünftig möglich)
☒ Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen und Therapeuten
☒ Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Abhängig von der Zuständigkeit in den jeweiligen Zentren.

PROs werden aktuell beim Patienten papierbasiert erfasst und vom Studienpersonal in das Register eingepflegt.

Die Etablierung eines Patientenportals ist grundsätzlich vorgesehen.

29. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- ☐ nein
 ☐ ja
 ☒ ja, als Anlage beigefügt

30. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- ☒ nein
 ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Kodierhandbuch / projektspezifische SAP's

31. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- ☐ nein
 ☒ ja, Datenplan
 ☒ ja, Kodierhandbuch
 ☒ ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

32. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- ☐ nein
 ☒ ja

Der Registerdatensatz wurde von einer ärztlichen Expertenrunde der GLA e.V. festgelegt und wird in Folge der medizinischen Entwicklung jährlich angepasst.

33. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

- ☐ nein
 ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Online Schulungen bei Initiierung und regelmäßig für neues Studienpersonal oder zur Auffrischung. Zusätzlich werden projektspezifische Schulungen durchgeführt.

34. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der interessierenden Patientenpopulation in das Register?

☐ nein ☒ ja

Alle Patienten über 18 Jahre mit DLBCL und unterschriebener Einwilligungserklärung können im Register dokumentiert werden. Dies erlaubt eine repräsentative Erfassung aller Patientengruppen

35. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

☐ nein
☐ teilweise
☒ ja
☒ Source Data Verification
☒ Registermonitoring durch externe Audits
☒ Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

Stichpunktartig wird SDV vor Ort durch klinische Monitore des IZKS im Routinebetrieb etabliert, studienspezifisch kann der Umfang flexibel erweitert werden. Automatische Data Entry Checks sind etabliert, darüber hinaus wird durch ärztliche Mitarbeiter ein Medical Review auf Plausibilität durchgeführt und Einträge überprüft. Projektspezifisch kann die Datenvalidierung analog dem Vorgehen in klinischen Prüfungen ausgeweitet werden.

36. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Bislang ist noch keine systematische Analyse vorhanden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
entfällt

37. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Die Daten werden mit dem von Elsevier/Ennov entwickelten klinischen Datenmanagementsystem (CDMS) MACRO erfasst und zunächst verarbeitet. MACRO wurde entwickelt, um die Anforderungen der ICH Good Clinical Practice, 21 CFR Part 11 und der EU-

Richtlinie über klinische Prüfungen zu unterstützen. Wenn ein Wert, Attribut oder Überschreibungsgrund geändert wird, werden Datum/Uhrzeit der Änderung und der Name des Benutzers, der sie vorgenommen hat, aufgezeichnet.

38. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

☐ nein ☒ ja

Das für die Durchführung von klinischen Prüfungen etablierte QMS der Universitätsmedizin Mainz wird hier genutzt.

39. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Das Database Change-Management Log wird gemäß interner SOP kontinuierlich geführt, darüber hinaus wird bei jeder Änderung die List of Variables sowie der annotierte CRF neu generiert.

40. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Der Registerbetrieb erfolgt durch den GLA e.V. ohne Einflussmöglichkeiten durch externe Partner. Die Kontrolle erfolgt durch das GLA-Steering-Board. Datenbankbetrieb, klinisches Monitoring und Auswertung erfolgen wissenschaftlich unabhängig durch die Universitätsmedizin Mainz.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Registerprotokoll

41. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

42. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

☐ nein ☒ ja

43. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

☐ nein ☒ ja ☐ unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- ☐ in Form von Individualdatensätzen
☒ in Form von Auswertungen aktueller Daten
☐ Sonstiges (bitte kurz erläutern):

44. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
 a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

- a) Innerhalb von ca. 3 Monaten
 b) Innerhalb von ca. 3 Monaten, Dritte dürfen nicht PU sein, möglich: third party

45. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

☐ nein ☒ ja ☐ ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Modularer Aufbau mit Erweiterungsoptionen.

und mit folgender Frist: ____1-3____Monate, Abhängig von Umfang, Relevanz und Dringlichkeit

46. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

☐ nein ☐ ja ☒ unter folgenden Voraussetzungen:

Sofern entsprechende Unique Identifier vorhanden sind und die rechtlichen Voraussetzungen geschaffen sind. Am interessantesten ist zurzeit die Krankenkassennummer (s.o.), diese soll zukünftig erfasst werden.

Falls ja:

- a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?
 Die Überlegungen zum „Record Linkage“ sind aktuell noch auf der Ebene der Vollständigkeit der Datendokumentation. Ein Abgleich mit den Krebsregistern würde eine Aussage zur Vollständigkeit der Datenerfassung hinsichtlich Patientenzahl und Versorgern ermöglichen. Wenn dieser Abgleich in der Zukunft etabliert ist, dann wäre der Abgleich der Therapielinien

und Outcomes der nächste Schritt. Für die lost-to-follow up und Überlebensanalyse werden die Daten mit den Melderegistern abgeglichen. Theoretisch ist auch ein Abgleich z.B. mit Daten der Krankenkassen möglich.

- b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

☒ nein

☐ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Durch den Datenabgleich mit den Melderegistern kann hier jeder Patient weiterverfolgt werden, wenn das behandelnde Zentrum den Kontakt verloren hat. Die Patienten können zudem von der Vertrauensstelle direkt kontaktiert werden.

48. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die zu erhebenden Daten entsprechen, abgesehen von der PRO Erhebung, den in der Routine erhobenen Daten. Somit können die Datensätze mit ausreichenden Ressourcen leicht vervollständigt werden. Für die PRO Erhebung ist ein Kontakt- und Nachverfolgungssystem etabliert (Kaiser 2023 (s.o.), Singer 2024 (s.o.)), dass auch für die PROs eine sehr gute Vollständigkeit auch in diesem Projekt erwarten lässt.

49. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Siehe Frage 35

50. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Durch die Maßnahmen zur Qualitätskontrolle wird die Korrektheit der Daten sichergestellt. Die Einheitlichkeit unterstützen wir dadurch, dass der erhobene Datensatz mit Nachdruck konstant gehalten wird, Ergänzungen nur bei neuen Therapieoptionen/Erkenntnissen erfolgen und Änderungen an Datenfelder grundsätzlich vermieden werden. Die Erfahrung der Universitätsmedizin Mainz z.B. aus der Zusammenarbeit mit dem Deutschen Mukoviszidoseregister zeigt, dass jede Veränderung die Konsistenz gefährdet. Die Aktualität der Daten erreichen wir zunächst durch die Möglichkeit, dass die Zentren Ihre Daten analog zum Vorgehen in einer klinischen Prüfung jederzeit eingeben und korrigieren können, im Gegensatz zu den Daten in den Krebsregistern.

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen?

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Grundsätzlich kann in Registern ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere die Selektion von teilnehmenden Zentren basiert häufig auf Grundlage der dort vorhandenen Ressourcen, was in Konsequenz größere Therapiezentren begünstigt. Gleichzeitig ist das bei den zu untersuchenden Therapiemethoden im konkreten Fall günstig, da die Therapiedurchführung regelhaft nur in größeren Zentren erfolgen wird. Dies gilt insbesondere für die bi-spezifischen AK, das ADC (Lonca) kommt auch in kleineren Zentren zum Einsatz. Grundsätzlich spricht die GLA breit Zentren unterschiedlicher Versorgungsebenen an (stationäre VE und ambulante VE). Auf Ebene der Patienten wird a priori keinerlei Patientenselektion durchgeführt (alle Patienten können eingeschlossen werden).

52. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Dubletten werden von der Vertrauensstelle identifiziert

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

53. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Im Prinzip kann nach jedem dokumentierten Parameter gefiltert werden.

54. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

☒ nein ☐ ja, nicht randomisiert ☐ ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

55. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

☒ nein ☐ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

56. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert:

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien sind dokumentiert?
 - a. Zum jetzigen Zeitpunkt sind 605 Patienten insgesamt dokumentiert. Davon sind 79 Patientinnen und Patienten (ca. 13%) mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien dokumentiert
- b) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation (mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, **für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt**) sind dokumentiert?
 - a. Das lässt sich nicht einfach auslesen, da hierfür die „Disqualifikation“ im Einzelnen geprüft werden muss. Hierfür müssen dann definierte Kriterien eingesetzt werden. Für die Vorabfrage zu aufwändig und in der Kürze der Zeit nicht zu lösen.
- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit einem der genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?
 - b1) Glofitamab: 11
 - b2) Loncastuximab tesirin: 2
 - b3) Epcoritamab: 5
- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als die oben genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?

In der 3. Linie somit ca. 61

57. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Grundsätzlich ist zu unterscheiden

- Bi-spezifische AK (Glofitamab und Epcoritamab): wahrscheinlich überwiegend in größeren Zentren, hohe Abdeckung durch Register – hier sehr gut.

- Antibody drug conjugat (Loncastuximab tesirin): eher heterogener, auch kleinere Zentren, die einfach keine Ressourcen besitzen an Registern teilzunehmen.

58. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

☐ nein ☒ ja

Wir versuchen Tumorboardbefunde als Richtungsentscheidungen zu dokumentieren. Je kleiner die Einrichtungen, desto geringer die Rate an Tumorboardberatungen.

59. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Zurzeit werden nicht alle Zentren an das Register angebunden. Gerade für kleinere Einrichtungen bleibt das auch sehr unwahrscheinlich.

Ggf. kann über ein Modell des „Remote Data Entry“ (große Zentren dokumentieren für kleinere, Aufklärung über zentrale Zentren) eine Verbesserung erreicht werden.

60. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Siehe Frage 57

Anhang D Rückmeldung zum RUBIN-Register

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum RUBIN-Register dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung von 3 Konzepten für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für die Wirkstoffe Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbDs geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, auch in Hinblick auf die Therapielinie, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

☐ nein ☒ ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

2. Lassen sich in Ihrem Patientenregister Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, von denjenigen Patientinnen und Patienten abgrenzen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt?

☐ nein ☒ ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

3. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes DLBCL?
- b) für ein refraktäres DLBCL?

Für die Dokumentation werden den Zentren keine Vorgaben gemacht, der Krankheitsverlauf wird mit allen Details dokumentiert.

Für Analysen werden die gewünschten Kriterien verwendet, z.B. als rezidiert gilt ein DLBCL, wenn der Progress mehr als 6 Monate nach dem Ende der letzten Therapie auftritt, als refraktär gilt, wenn der Progress weniger als 6 Monate nach dem Ende der letzten Therapie und unter der Therapie auftritt.

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin und / oder Epcoritamab dokumentiert?

☐ ja, mit Glofitamab ☐ ja, mit Loncastuximab tesirin ☐ ja, mit Epcoritamab

☐ nein ☒ noch nicht, aber prospektiv geplant ab 2025/2026 (ergänzende retrospektive Erfassung der Patientenpopulation für den Zeitraum davor möglich)

5. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin oder Epcoritamab dokumentiert?

☐ nein ☒ ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
☒ noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

6. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des diffus großzelligem B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bereits erhalten haben? Und geht aus diesen Angaben die Therapielinie hervor?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Erfasst werden alle verabreichten Medikamente zur Therapie des DLBCL mit Datum der ersten und letzten Applikation, Dosis, Applikationstage pro Zyklus, Anzahl Zyklen, Zykluslänge.

7. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

☐ nein ☒ ja

Es werden Entscheidungsfaktoren für jede Therapie(linie) aus dem vordefinierten Katalog von möglichen Gründen abgefragt sowie der Grund für das Ende der jeweiligen Therapie(linie), z.B. Progression oder Toxizität. Daraus ist ableitbar, ob eine Therapie wegen Toxizität gewechselt wurde oder geplant beendet wurde und nach Progress eine neue Therapie begonnen. Der Fragekatalog für Entscheidungsfaktoren ist auf weitere/andere Faktoren anpassbar.

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

☐ nein ☒ ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
☒ noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

Es werden aktuell alle Begleiterkrankungen bei Therapiebeginn sowie ausgewählte Supportivtherapien erfasst.

Prinzipiell könnten alle Begleitmedikationen für alle Begleiterkrankungen dokumentiert werden. Der eCRF-Baustein ist vorhanden. Das eCRF ist modular und flexibel ergänzbar.

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
☒ noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Es werden aktuell alle Befunde der Zytogenetik bei Therapiebeginn sowie im Verlauf erfasst. Erfasst wird der Name des Markers, ob eine Aberration nachweisbar ist sowie das Datum der Probenentnahme.

Prinzipiell könnten weitere Details erfasst werden.

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

☐ nein ☒ ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
☒ noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Es werden eine Reihe von Labordaten bei Therapiebeginn sowie zu Beginn jeder neuen Therapielinie erfasst. Erfasst wird pro Wert das Messergebnis entweder kategoriell oder als Absolutwert. Erfasst werden z.B. Blutbild, Leberwerte, Nierenwerte, LDH, Serum Igs.

Prinzipiell könnten weitere Labordaten bzw. -details erfasst werden.

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
☒ noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Erfasst wird (neben der bereits oben erwähnten Zytogenetik) der Subtyp des DLBCL erfasst. Prinzipiell könnten weitere Daten bzw. -details erfasst werden.

12. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
☒ noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Erfasst wird z.B. die Organbeteiligungen (befallene Lymphknotenareale und Regionen), extranodaler Befall und Bulky Disease.

Prinzipiell könnten weitere Daten bzw. -details erfasst werden.

13. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

☐ nein ☐ ja ☒ noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Daten zur Symptomatik werden mit dem EORTC QLQ-C30 und dem indolente-NHL-spezifischen Modul EORTC QLQ-NHL-HG29 erfasst. Bei Einschluss ins Register (Beginn der aktuellen Therapielinie) sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate. Der Zeitraum kann verlängert werden.

14. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

☐ nein ☐ ja ☒ noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst werden. Bei Einschluss ins Register (Beginn der aktuellen Therapielinie) sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate. Der Zeitraum kann verlängert werden.

15. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Unerwünschte Ereignisse (UE) bzw. Nebenwirkungen werden für ausgewählte Medikamente erfasst. Prinzipiell könnten im eCRF alle unerwünschten Ereignisse z.B. der interessierenden Patientenpopulation erfasst werden, wenn der Dokumentationsaufwand für die Zentren finanziert ist.

Das UE-Erfassungsformular orientiert sich am BfArM-Meldebogen für Nebenwirkungen und den dort abgebildeten Inhalten (u.a. Eventname, Datum, CTC-Grad, Medikamente mit Start-,

letzter Applikation vor Ereignis, letzter Dosis vor Ereignis, vermuteter Kausalzusammenhang, Schwerwiegend-Kriterien, Informationen zur Behandlung des Events etc).

16. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

☐ nein ☒ ja

Die Ereignisse werden durch die Zentren als Freitext dokumentiert und bei Bedarf durch den Betreiber des Registers nach MedDRA-Terminologie kodiert.

17. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

☐ nein ☒ ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
☒ noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Es wird erfasst, wann (exaktes Datum) eine Verlaufskontrolle (per Labor, klinischer Untersuchung oder Bildgebung), sowie wann eine Knochenmarksbiopsie (exaktes Datum) stattfand. Außerdem werden Gewicht und ECOG Performance Status zu Beginn jeder Therapielinie erfasst.

18. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

19. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

☐ nein
☐ teilweise
☒ ja:

- ☒ exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
- ☒ exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
- ☒ exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
- ☒ exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

Patientendaten: Geburtsjahr, Todesdatum Datum der Einwilligung, letzter Patientenkontakt falls Dokumentation vor dem Tod beendet wird – jeweils exaktes Datum

Erkrankungsdaten: Erstdiagnose, Progression der Erkrankung sowie bestes Ansprechen pro Therapielinie, Spezifische Ereignisse: Infektionen

Untersuchungsdaten: Knochenmarksbiopsien, Verlaufskontrolle(n) – jeweils exaktes Datum

Behandlungsdaten: pro Medikation erste und letzte Applikation, Radiotherapien Beginn und Enddatum, ausgewählte Supportivtherapien (s.o.), Operationen – jeweils exaktes Datum

20. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Es werden Wirkstoff, exaktes Beginn- und Enddatum sowie Dosis von osteoprotektiven Therapien, Medikamenten zur Thromboseprophylaxe und zur Infektionsprophylaxe erfasst sowie die Häufigkeit von Immunglobuline-Gaben.

Weitere Begleitmedikationen inkl. Details können prinzipiell ergänzt werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

21. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z. B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

Es werden die Komorbiditäten des Charlson-Comorbidity-Index explizit erfasst. Alle weiteren Begleiterkrankungen werden als Freitext dokumentiert.

22. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, Refraktärität, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Nach Registrierung zu Beginn der Therapie werden im weiteren Krankheitsverlauf alle systemischen medikamentösen Therapien mit den o.g. Details erfasst (Details zu den Medikamenten sowie Charakteristika bei Therapiebeginn), der Erfolg der Therapien (Bestes Ansprechen), Datum der Rezidive, weitere Therapien (Strahlentherapien, Operationen, Supportivtherapien s.o., spezifische Ereignisse s.o.) sowie (ab 2025/26) PRO/QoL (s.o.).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

23. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Die Dokumentation ist fortlaufend, das eCRF kann zu jeder Zeit aktualisiert werden. Zur interessierenden Patientenpopulation werden bei Registrierung alle Informationen zur Erstdiagnose und anschließend Patienten- und klinische Charakteristika zu Beginn jeder neuen Therapie(linie), sowie alle Details zur systemischen Therapie und die o.g. Details im Verlauf kontinuierlich (bei jeder Änderung) erfasst. Sollte sich nichts an Therapie und Krankheitsverlauf verändern, bestätigen die Zentren dies alle 3 Monate mit Datum und Angabe zur letzten Verlaufskontrolle/Patientenkontakt/Krankheitszustand.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

24. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

☐ nein

☒ ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Ja und nein. Einige der Daten können über die Datumsangaben einem spezifischen Zeitpunkt zugeordnet werden. Aufgrund der longitudinalen Beobachtung und Datenerhebung können die Zeitpunkte unterschiedlich sein, z.B. wenn die Lebensqualitätsbefragung (fixe Zeitpunkte) zu einem anderen Zeitpunkt stattfand als die Verlaufskontrolle (Rezidivdatum). Es ist über die Datumsangaben jedoch möglich, denjenigen Fragebogen zur Morbidität und Lebensqualität zu identifizieren, der am dichtesten am Rezidivdatum lag.

Mortalität: Das Todesdatum wird einmalig erfasst, bei lebenden Patienten wird das Datum der letzten Verlaufskontrolle halbjährlich aktualisiert.

Morbidität: Das Datum der Krankheitsprogression/des Rezidivs kann fortlaufend dokumentiert werden, sobald es auftritt. Daten zu Symptomen werden über die o.g. PRO-Instrumente alle 3 Monate in den ersten 12 Monaten erfasst, der Zeitraum wäre verlängerbar.

Lebensqualität: Daten zur Lebensqualität werden über die o.g. PRO-Instrumente alle 3 Monate in den ersten 12 Monaten erfasst, der Zeitraum wäre verlängerbar.

Nebenwirkungen: sofern erfasst, werden sie kontinuierlich dokumentiert, d.h. die Ereignisse könnten dem Befragungszeitpunkt zu Symptomen und QoL über die PRO-Instrumente zugeordnet werden.

Laborwerte: Laborwerte werden zu Beginn jeder Therapielinie erfasst. Eine fortlaufende Erfassung von Laborwerten für die Therapielinie der interessierenden Patientenpopulation wäre implementierbar.

25. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

RUBIN (vormals Tumorregister Lymphatische Neoplasien) rekrutiert und beobachtet seit 2009 Patienten und Patientinnen mit Non-Hodgkin Lymphomen. Daten zur interessierenden Patientenpopulation (ab Zulassung Odronextamab) sollen ab 2025/2026 (geplante Weiterbeobachtung und Neu-Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL) erfasst werden. Die Beobachtung aller bereits rekrutierten Patientinnen und Patienten wird fortgesetzt, aktuell bis mindestens Ende 2031 geplant.

26. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Es werden Patienten- und Krankheitscharakteristika erfasst (z.B. Geschlecht, Alter, Versicherungsstatus, Komorbiditäten, Krankheitsstadium bei Diagnose, Laborparameter pro Therapielinie, Art der Vortherapien, Dauer der Vortherapien, Zeitpunkt seit Erstdiagnose bzw. seit Therapiebeginn etc.).

27. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

☐ nein

☒ ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

Die aktuell in RUBIN erfassten Patienten- und Krankheitscharakteristika wurden aufgrund von Literaturrecherche (z.B. die in den zum Startzeitpunkt veröffentlichten Phase III Zulassungsstudien in der Indikation beschriebenen Charakteristika sowie publizierten prognostischen Faktoren, z.B. IPI Score) sowie dem beratenden Expertengremium (Steeringboard) bestimmt. Im Fokus standen Charakteristika, die zum einen als prädiktiv oder prognostisch relevant beschrieben waren, zum anderen zur Beschreibung des Kollektivs in anderen Registern bzw. Zulassungsstudien verwendet wurden.

RUBIN ist als Register grundsätzlich so angelegt, dass für spezifische Registerstudien, z.B. einen Therapievergleich, bei Bedarf noch nicht erfasste Confounder kurzfristig im eCRF ergänzt, für die unter Beobachtung stehenden Patienten prospektiv sowie für die bereits erfassten Patienten retrospektiv zu erheben.

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

28. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- ☐ Patientinnen und Patienten/Angehörige
☒ Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen und Therapeuten
☒ Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

In der Regel übernehmen ausgebildete Dokumentarinnen/Dokumentare die Datenerfassung, teilweise werden die Daten von Ärztinnen/Ärzten selbst eingegeben.

29. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- ☐ nein ☒ ja (auf Anfrage erhältlich) ☐ ja, als Anlage
 beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

30. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- ☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

31. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- ☐ nein ☒ ja, Datenplan ☒ ja, Kodierhandbuch
☒ ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

32. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- ☐ nein ☒ ja

33. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Allen teilnehmenden Zentren wird bei Beginn der Teilnahme am Register ein Schulungs-Webinar zur Datenerfassung in diesem Projekt angeboten. Diese Schulungen können bei Wechsel des Zentrenpersonals wiederholt werden.

Zusätzlich werden zu spezifischen Aspekten der Datenerfassung (z.B. Dokumentation von Laborwerten oder zur Zytogenetik) regelmäßige virtuelle Schulungen angeboten.

Über eine Telefonhotline können Fragen zur Dokumentation an allen Werktagen mit der verantwortlichen Projektleitung des Registerbetreibers besprochen werden.

Außerdem wird gezielt auf Zentren zugegangen, sofern im Rahmen des zentralen Datamanagements Schulungsbedarf zur Datenerfassung erkannt wird (Zentren mit vielen missings bzw. vielen unplausiblen Dateneinträgen).

34. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der interessierenden Patientenpopulation in das Register?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

Einschlusskriterien:

- Schriftliche Einwilligungserklärung
- Patienten mit bestätigtem Non-Hodgkin-Lymphom
- Start der aktuellen Therapielinie vor oder innerhalb von 8 Wochen nach Einwilligung
- Bei Teilnahme am PRO-Projekt muss die Einwilligung vor oder am Tag des Therapiebeginns erfolgen

Ausschlusskriterien:

- (noch) keine systemische Therapie (watch and wait)
- Bei Einschluss Teilnahme an einer klinischen Prüfung (Behandlung außerhalb der klinischen Routine)

35. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

☐ nein
☐ teilweise
☒ ja
☒ Source Data Verification

- ☒ Registermonitoring durch externe Audits
- ☒ Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

- Im eCRF sind automatisierte Vollständigkeits- und Plausibilitätschecks implementiert, die dem dokumentierenden Zentrum in Echtzeit Rückmeldung zur Datenqualität geben
- zentrales Datamanagement: alle Daten werden kontinuierlich auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und bei Korrekturbedarf über Queries an die Zentren zurückgemeldet
- Besuche im Zentrum durch on-site Monitore: Überprüfung aller Einwilligungserklärungen, Source Data Verification von Stichproben an Patienten und Daten
- Interne Selbstinspektionen (Audits): Überprüfung der Prozessabläufe, ihrer Durchführung, Dokumentation und der Ergebnisqualität durch das interne Qualitätsmanagement
- Externe Audits: Überprüfung der Prozessabläufe, ihrer Durchführung, Dokumentation und der Ergebnisqualität durch das Qualitätsmanagement der finanziell unterstützenden Pharmaunternehmen

36. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Das Projekt wird entsprechend der festgelegten Pläne (z.B. Projektplan, Analyseplan, Monitoringplan) durchgeführt. Die Vollständigkeit der Daten ist hoch (Anteil missing data gering), Plausibilität der Daten sehr gut (Anteil offener Queries gering). Die Echtheit aller registrierten Patientinnen und Patienten (=Vorliegen von Einwilligungserklärungen) wurde bestätigt. Die Korrektheit der dokumentierten Daten (source data verification) wurde bestätigt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

37. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Im eCRF ist ein Audit Trail implementiert, so dass alle Datentransaktionen nachvollziehbar sind.

38. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

☐ nein ☒ ja

39. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Die zum Projekt gehörenden Pläne (z.B. Projektplan, Analyseplan, Monitoringplan) werden bei Änderungen von Prozessen oder Definitionen aktualisiert.

40. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Design, Durchführung und Analysen erfolgen durch den Registerbetreiber unter Beratung des akademischen Steeringboards. Der Projektplan ist veröffentlicht.

Der Registerbetreiber ist ein privates Forschungsinstitut, das keine finanziellen Interessen im Bereich DLBCL verfolgt. Finanziert wird das Projekt mit Unterstützung durch befristete Grants aus der pharmazeutischen Industrie. Die Industrie hat vertraglich vereinbart keinen Einfluss auf das Design des Registers, die Datenerhebungen oder die grundsätzliche Entscheidung zu Analysen und Publikationen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

41. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

42. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

☐ nein ☒ ja

43. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

☐ nein ☐ ja ☐ unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- ☐ in Form von Individualdatensätzen
☒ in Form von Auswertungen aktueller Daten
☒ Sonstiges (bitte kurz erläutern): Individualdatensätze werden aus Vertraulichkeitsgründen nicht nach extern gegeben. Für vergleichende Studien im Rahmen von regulatorischen Zwecken wie anwendungsbegleitende Datenerhebungen oder Nutzenbewertungen wurde ein Prozess entwickelt, der die Nutzung anonymisierter Individualdatensätze zu diesem Zweck erlaubt.

44. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
 a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

- a) Innerhalb von ca. 0-2 Monaten, je nach Umfang der Analyse tagesaktuell
 b) Innerhalb von ca. 0-1 Monaten

45. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

- ☐ nein ☒ ja ☐ ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

und mit folgender Frist: 3-6 Monate

46. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

- ☐ nein ☒ ja ☐ unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

Für den Zweck von vergleichenden Therapiestudien sollten alle notwendigen Daten im Register verfügbar sein und kein Record Linkage notwendig sein.

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

In den meisten aktuell laufenden Register-Projekten wird (bei Zustimmung der Patientinnen und Patienten) die Krankenkassen-Nummer erfasst, um Record Linkage zu ermöglichen. Es liegen noch keine Erfahrungen in der praktischen Umsetzung (Linkage von zwei Datenbanken) vor.

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Der Anteil Patienten, deren Beobachtungen wegen Lost-to-Follow-Up vorzeitig abgeschlossen wurde, liegt bei weniger als 15%.

48. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

☐ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Sofern die Daten in der Krankenakte notiert sind, d.h. z.B. entsprechende Laborparameter auch getestet wurden, sind sie im Register auch dokumentiert.

Beispiele: der Anteil missing data bei Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht), Komorbiditäten, Systemtherapie (Medikation, Beginn- /Enddatum) liegt aktuell unter 5%, inklusive Patientinnen und Patienten, die erst vor kurzem im System angelegt wurden und deren Dokumentation noch vervollständigt wird.

Parameter, die vom Arzt/von der Ärztin für das Register notiert werden müssen, da sie nicht routinemäßig in der Krankenakte notiert werden, sind ebenfalls sehr vollständig dokumentiert. Beispiele: der ECOG Performance Status bei Therapiebeginn ist derzeit für über 80% der Patientinnen und Patienten dokumentiert.

49. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Das unter Punkt 34 beschriebene System zur Prüfung der Daten sorgt für eine hohe Plausibilität. Neben dem zentralen Datamanagement wird die Plausibilität auch im Rahmen der jährlichen Zwischenauswertungen evaluiert. Der Anteil unplausibler Daten (Queries gestellt, noch nicht vom Zentrum gelöst) ist sehr gering.

50. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die Aktivitäten des zentralen Datenmanagements (Anzahl gestellter Queries, Aktivität der Zentren beim Beantworten der Queries) sind über die Jahre vergleichbar.

Es werden jährliche Zwischenauswertungen der zentralen Daten (demographische und klinische Charakteristika, Behandlung, Outcome) durchgeführt und es wurden keine Veränderungen in der Daten- bzw. Ergebnisqualität im Jahresverlauf beobachtet.

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen?

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- Teilnahme von derzeit 133 Zentren aller behandelnder Sektoren (niedergelassene Hämatologen, kommunale Kliniken, Universitätskliniken) aus ganz Deutschland
- Wenige Einschlusskriterien
- Prospektive Dokumentation
- Aufforderung an die Zentren, alle geeigneten Patientinnen und Patienten auf die Teilnahme anzusprechen
- Indirekt: Abgleich der Patientencharakteristika mit anderen publizierten Datenquellen zur Identifikation von potentieller Selektion (z.B. Alter, Geschlechterverteilung, Stadium bei Diagnose)

52. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

- Registriert werden Patientinnen und Patienten durch das Zentrum, das die Systemtherapie beginnt
- Innerhalb des Zentrums wird durch das Projektmanagement des Registerbetreibers nachgefragt, falls Patientinnen oder Patienten mit identischem Geburtsjahr, Geschlecht und Einwilligungsdatum registriert werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

53. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Jedes Zentrum hat eine Identifikationsnummer, so dass alle Variablen nach Zentrum betrachtet (gefiltert) werden können. Darüber hinaus werden im Projekt- und Datenmanagement vorspezifische Reports zur Datenqualität nach Zentrum benutzt (z.B. spezifische Queries pro Zentrum).

54. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

☒ nein ☒ ja, nicht randomisiert ☐ ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

55. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle): siehe Marschner et al., 2024 DOI: [10.1002/ijc.35071](https://doi.org/10.1002/ijc.35071)

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

56. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert:

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien sind dokumentiert?

Stand 14.02.2025 sind 349 Patientinnen und Patienten dokumentiert, die Rekrutierung soll fortgesetzt werden.

- b) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation (mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, **für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt** sind dokumentiert?

Stand 14.02.2025 sind 69 Patientinnen und Patienten mit Drittlinie dokumentiert. Für die Beantwortung der Frage nach Eignung oder Nicht-Eignung für CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation müssten Parameter definiert werden. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten bei Beginn der Drittlinie ist 75.5 Jahre.

- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit einem der genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?

b1) Glofitamab:

b2) Loncastuximab tesirin:

b3) Epcoritamab:

Stand 14.02.2025 keine, da die Nachbeobachtung der Patienten/Neurekrutierung neuer Patienten seit Zulassung der drei Medikamente pausiert.

- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als die oben genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 14.02.2025 – siehe Frage b – es ist für alle 69 Patientinnen und Patienten eine Drittlinientherapie dokumentiert.

57. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

133 Zentren nahmen am Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) teil und 99 Zentren (Kliniken und Praxen) sind bereits im Rahmen von RUBIN aktiv. Weitere Zentren könnten jederzeit am Projekt teilnehmen.

Die absolute Anzahl Kliniken und Praxen, die Patienten und Patientinnen mit DLBCL systemtherapeutisch in Deutschland behandeln, ist unseres Wissens nicht publiziert. Von den laut Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen ca. 400 Praxen in Deutschland nahm ca. 30% am TLN-Register teil.

58. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

☒ nein ☐ ja

Grundlage für die Dokumentation sind Krankenakte und Arztbriefe. Aus dieser ist das Beginndatum der jeweiligen Therapie(linie) dokumentierbar. Ein Datum, an dem sich ein Arzt/eine Ärztin für eine Therapie entscheidet – die dann wenig später beginnt – wird unseres Wissens selten in der Krankenakte festgehalten. Wir würden das Datum des Beginns der Therapie(linie) als Surrogat vorschlagen. Alternativ könnte das Datum des Tumorboards, sofern der Fall dort besprochen wurde, als Surrogat erfasst werden.

59. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Es nimmt eine Stichprobe der Behandlerinnen und Behandler in Deutschland am Register teil (s. Frage 57) und rekrutiert eine Stichprobe der Patientinnen und Patienten am Zentrum (s. Frage 33+50). Es können insgesamt ca. 5% der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr rekrutiert werden.

Prinzipiell kann die Vollständigkeit durch Teilnahme weiterer Zentren erhöht werden.

60. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Grundsätzlich gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse zur Systemtherapie des DLBCL aus dem Register repräsentativ für die Behandlungsrealität in Deutschland sind, aufgrund der unter Punkt 50 und 56 erläuterten Maßnahmen und aktuellen Daten.

Ein Vergleich zentraler Charakteristika (z.B. Alter, Geschlecht) mit anderen publizierten Datenquellen zeigt keine Hinweise auf eine Selektion der Patientinnen und Patienten.

Sobald die interessierende Patientenpopulation im Register eine angemessene Fallzahl erreicht hat, gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse repräsentativ für die Patientinnen und Patienten sowie deren Behandlung in Deutschland sind.

Anhang E Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zu den Klinischen Krebsregistern dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung von 3 Konzepten für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für die Wirkstoffe Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbDs geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, auch in Hinblick auf die Therapielinie, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

☐ nein

☒ ja

Ergänzung:

Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom können aufgrund des ICD-10 Codes und der Morphologie (ICD-O) identifiziert werden. Subtypen können teilweise über eine eigenen Morphologie-Code identifiziert werden, für Studien ggf. auch mit Hilfe des Pathobefundtextes. Die Therapiemeldungen enthalten Angaben zu Protokoll- und/oder Substanz. Diese Information wird üblicherweise dem Arztbrief entnommen und stellt daher die tatsächlich verabreichte Therapie dar. Ein Datenfeld für die Erfassung der Therapielinie ist aktuell nicht vorhanden. Bei vollständiger Dokumentation des Verlaufs kann die Therapielinie indirekt abgeleitet werden.

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

2. Lassen sich in Ihrem Patientenregister Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, von denjenigen Patientinnen und Patienten abgrenzen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt?

☐ nein

☒ ja

Ergänzung:

Die Indikation für eine CAR-T-Zell Therapie wird durch das Register gängigen Literaturquellen (S3 Leitlinie, Onkopedia Leitlinie) entnommen. In der aktuellen Version der S3 Leitlinie zum diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom wird die Anwendung einer CAR-T-Zell Therapie z.B. bei PBML (primär mediastinales B-Zell-Lymphom) bei refraktärer oder rezidivierter Erkrankung in der Drittlinie empfohlen. Das PBML kann durch die ICD-10, den Morphologie-Code und die Lokalisation identifiziert werden (ICD C85.7; Morphologie ICD-O 9679/3, Topographie ICD-O C38.1, C38.2, C38.3). Die Drittlinie kann derzeit nur bei vollständiger Dokumentation aller Therapien und des Verlaufs erkannt werden. Evtl. vorhandene Kontraindikationen für die CAR-T-Zell-Therapie (Patient/Patientin z.B. nicht Hochdosis-fähig) werden durch das Register nicht erfasst.

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

3. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

a) für ein rezidiertes DLBCL?

Das rezidierte DLBCL wird Hilfe der Verlaufsmeldungen identifiziert (nach Verlaufsmeldung zum Erreichen einer Vollremission beim Abschluss der Primärtherapie, weitere Verlaufsmeldung mit späterem Datum und Angabe Rezidiv oder Progression.

b) für ein refraktäres DLBCL?

Eine refraktäre Erkrankung kann über den Beendigungsgrund einer Meldung zur Systemtherapie identifiziert werden (Abbruch wegen Progress) und/oder über eine Verlaufsmeldung (Datum nach Therapiebeginn) mit Angabe stable disease oder Progress.

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin und / oder Epcoritamab dokumentiert?

- ☒ ja, mit Glofitamab ☒ ja, mit Loncastuximab tesirin ☒ ja, mit Epcoritamab
☐ nein ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

5. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin oder Epcoritamab dokumentiert?

- ☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

6. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des diffus großzelligem B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bereits erhalten haben? Und geht aus diesen Angaben die Therapielinie hervor?

- ☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Es wird uns gemeldet, nicht bei uns erhoben: Gemäß oBDS: Felder 16.1 bis 16.8 (zzgl. NW 15.1-15.3) Intention, Stellung zur OP, Art der sy Therapie, Therapiebeginn, Therapieende, Substanz, Protokoll, Ende (Grund), bei Abbruch: Abbruchgrund, Nebenwirkungen nach CTCAE innerhalb 6 Wochen nach Therapieende. Quelle www.basisdatensatz.de

7. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

☒ nein ☐ ja

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Nur onkologische Begleiterkrankungen

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Siehe oBDS Item 23

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Pathologiebefund, i.d.R. im Volltext. Es erfolgt hier eine strukturierte Erfassung nach oBDS.

12. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

13. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

14. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

15. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

☒ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Siehe oBDS; Item 15

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

16. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

☒ nein ☒ ja

In einigen Krebsregistern ja, in anderen noch nicht.

17. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

18. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

- ☐ nein ☒ ja ☐ teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

19. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

☐ nein

☐ teilweise

☒ ja:

- ☒ exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
- ☒ exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
- ☒ exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
- ☒ exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

20. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

☐ nein

☒ ja

☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

- [Siehe oBDS Item 16](#)
- [Liste meldepflichtiger Protokolle](#)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

<https://plattform65c.atlassian.net/wiki/spaces/UMK/pages/15532516/Protokolle+und+Substanzen>

21. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

☒ nein

☐ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z. B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

Nur onkologisch Vorerkrankungen (ICD-10 gemäß meldepflichtiger Diagnosen)

22. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, Refraktärität, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Anlass für Verlaufsmeldungen sind Nachuntersuchungen und Statusänderungen des Tumorgeschehens. Erfassung der Meldungen gemäß oBDS in folgenden strukturierten Ausprägungen:

17 Verlauf

- 17.1 Untersuchungsdatum Verlauf*
- 17.2 Gesamtbeurteilung des Tumorstatus*
- 17.3 Tumorstatus Primärtumor*
- 17.4 Tumorstatus Lymphknoten*
- 17.5 Tumorstatus Fernmetastasen*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe <https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>, Item 17

23. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

- 1. Diagnose einer Tumorerkrankung*
- 2. histologische, zytologische und autoptische Sicherung der Diagnose („Pathologen-Meldung“)*
- 3. Beginn einer therapeutischen Maßnahme*
- 4. Abschluss einer therapeutischen Maßnahme einschließlich Abbruch (und Verweigerung)*
- 5. Änderungen im Krankheitsverlauf (v. a. Rezidive und Metastasen)*
- 6. Tod des Patienten*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

24. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

☐ nein

☒ ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

25. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Bsp.

In Baden-Württemberg seit ED 2009

In Schleswig-Holstein ab 2017

26. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Allgemeiner Leistungszustand (ECOG), <https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>, Item 12

27. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

☒ nein

☐ ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

28. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- ☐ Patientinnen und Patienten/Angehörige
☒ Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen und Therapeuten
☒ Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

29. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- ☐ nein ☒ ja ☐ ja, als Anlage beigelegt
 / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

Basis ist die gesetzliche Grundlage nach § 65c SGB V.
<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

30. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- ☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

basisdatensatz.de, Felddefinitionen und dort sind auch Referenzlisten für Hersteller von Tumordokumentationssystemen hinterlegt: unter Dokumente/Umsetzungsleitfaden/Datensatz/Kataloge
<https://plattform65c.atlassian.net/wiki/spaces/UMK/pages/15534722/Kataloge>

31. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- ☐ nein ☒ ja, Datenplan ☒ ja, Kodierhandbuch
☒ ja, SOP

als Anlage beigelegt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>
SOP sind nicht öffentlich verfügbar

32. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- ☐ nein ☒ ja

onkologischer Basisdatensatz mit Zusatzmodulen (Mamma, KRK, Malignes Melanom und Prostata Ca)

33. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Diverse Schulung der Melder an die Krebsregister

34. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der interessierenden Patientenpopulation in das Register?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

Alle bösartigen Neubildungen einschließlich ihrer Vorstufen, Frühstadien sowie Neubildungen unsicheren und unbekannten Verhaltens sowie gutartige Tumoren des zentralen Nervensystems

35. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

- ☐ nein
- ☒ teilweise
- ☒ ja
 - ☐ Source Data Verification
 - ☐ Registermonitoring durch externe Audits
 - ☒ Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

*Vollständigkeitsprüfungen analog Förderkriterien zur Vollständigkeit (HV-Anteil, Histos, TNM-Angaben (wenn definiert), R-Klassifikation bei resezierenden OPs, DCO-Rate), Plausibilitätsprüfungen, Vollständigkeitsprüfungen, Datenqualitätssicherungsmaßnahmen, externe Vollständigkeitsprüfungen durch das ZfKD
z.B. Plausibilitätsprüfungen*

Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Bsp. für BW:

DCO-Rate <5%

bestätigte Vollzähligkeitsprüfungen (ZfKD) 2014-2023

HV-Anteil > 85% (Datenjahr 2024)

TNM-Angaben >80% (Datenjahr 2024)

Histologie (wenn HV, Datenjahr 2024) >85%

R-Klassifikation >95%

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

☐ nein

☒ ja

☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Integraler Bestandteil der Krebsregistersoftware

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

☐ nein

☒ ja

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

☐ nein

☒ ja

☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

- *Die Versionen von Kodierungssystemen wie ICD-10, ICD-O, TNM werden mitgeführt*
- *Versionierung von Arbeitshilfen und SOPs, IT-Systemanpassungen werden in Confluence (elektronische Bibliothek) mit Versionsnummer geloggt und erfasst.*

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

- *Ja, durch die Krebsregistergesetze*
- *Beratungsgremium „Landesqualitätskonferenz“ und „Beirat“*

- *Vom LKrebsRG vorgeschrieben und gegenüber GKV und Land jährlich nachzuweisen.*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

40. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

☒ nein ☐ ja

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

☐ nein ☒ ja ☐ unter folgenden

Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

☐ in Form von Individualdatensätzen
☒ in Form von Auswertungen aktueller Daten
☐ Sonstiges (bitte kurz erläutern):

43. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

a) Innerhalb von ca. 2-12 Monaten
b) Innerhalb von ca. 6-12 Monaten

in Abhängigkeit von den bereitgestellten Ressourcen

44. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

☒ nein ☐ ja ☐ ja, unter bestimmten
Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

und mit folgender Frist: _____ Monate

45. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

☐ nein ☐ ja ☒ unter folgenden Voraussetzungen:

- *Einwilligung der Personen aus der anderen Datenquelle oder*
- *Erfüllung der Voraussetzung zur Datenzusammenführung nach dem GDNG*

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

Versichertennummer, Name und Adresse

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Regelmäßiger Abgleich mit Meldebehörden und Gesundheitsämtern

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Für die betreffende Entität liegt derzeit keine umfassende Bewertung der Vollständigkeit der Datensätze vor. Dazu wäre auch eine Definition der interessierenden Variablen erforderlich

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Daten stammen aus der Versorgungsrealität und sollten durch Behandlungskontext auch richtig sein.

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Erfahrung aus anderen Studien

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen?

☒ nein ☐ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Vollerhebung!

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Record Linkage beim Meldungseingang, automatisierte Primärtumoranalyse (best-of-Bildung) nach inhaltlicher Meldungsvalidierung

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Behandelnde Einrichtung ist Teil des Datensatzes

53. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

☐ nein ☒ ja, nicht randomisiert ☐ ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

Derzeit laufen diverse Studien in anderen Indikationen, z.B. zu Lungenkrebs, Schilddrüsenkrebs, Mammakarzinom und andere

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

☒ nein ☐ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert:

Die Zahlen zur Frage 55 sind aus dem Krebsregister Baden- Württemberg

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien sind dokumentiert?

Gesamt: 149

Annahme: Ab ED 2022, damit vorlaufende Therapien bei Gabe der Substanzen des Interesses auch mit Erst- und Zweitlinie vergeben werden konnten.

- b) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation (mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, **für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt** sind dokumentiert?

Keine Aussage möglich, da Kontraindikation mit Registerdaten nicht abbildbar sind

- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit einem der genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?

b1) Glofitamab: 31 (35*)

b2) Loncastuximab tesirin: 7 (7*)

b3) Epcoritamab: 7 (7*)

Zahlen aus dem LKR in BW.

** Es ist unklar, ob alle Vortherapien nach Kriterien von 56b im Register gemeldet wurden und daher wird auch die Anzahl an Patienten mit ICD-10 C83.3 und Histo 9680/3 ab ED 2022 mit Substanzangabe nach 56 c (b1) (b2) (b3) bereitgestellt.*

- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als die oben genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?

149-45= 104 Fälle mit mind. 2 Therapielinien.

1.071 Fälle insgesamt mit Diagnose/ Histokombination ab 1. Therapielinie
Annahme: Ab ED 2022.

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Meldepflicht

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

☒ nein ☐ ja

Eventuell kann das Datum der Tumorkonferenz verwendet werden.

Tumorkonferenzen mit Angabe einer Therapieempfehlung liegen nicht flächendeckend vor, da noch kein Meldeanlass mit Meldepflicht. Feldinhalt:

[https://www.basisdatensatz.de/feld/266/tumorkonferenz-therapieempfehlung-typ-mit-zugehörigem-Datum-\(möglichst-Tag-genau\)](https://www.basisdatensatz.de/feld/266/tumorkonferenz-therapieempfehlung-typ-mit-zugehörigem-Datum-(möglichst-Tag-genau))

58. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Meldepflicht

59. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Meldepflicht

Anhang F Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register

In den nachfolgenden Tabellen ist dargestellt, inwieweit die identifizierten Register auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 [3] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

F.1 GLA-Register

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GLA-Register (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GLA-Register
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	ja
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GLA-Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GLA-Register
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	ja
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulativer Anforderungen	teilweise

F.2 RUBIN-Register

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	RUBIN-Register
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	RUBIN-Register
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	ja
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	ja
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	ja
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	RUBIN-Register
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	teilweise

F.3 Klinische Krebsregister

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	Klinische Krebsregister
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja

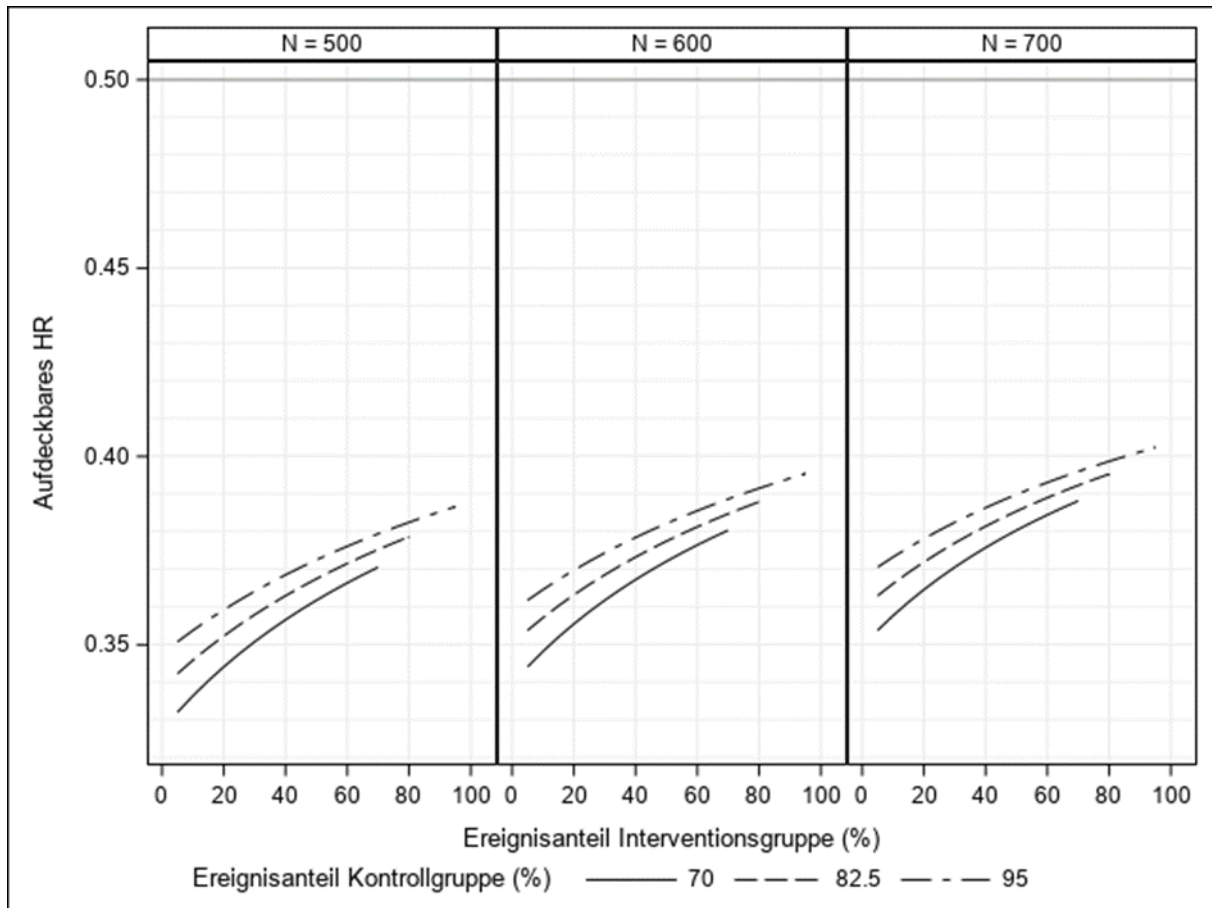
Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	Klinische Krebsregister
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Ehebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	unklar
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	teilweise
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	ja, gesetzliche Meldepflicht
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja, gesetzliche Meldepflicht
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	unklar
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	teilweise
18	Datenkonsistenz über die Zeit	teilweise
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister (mehrseitige Tabelle)

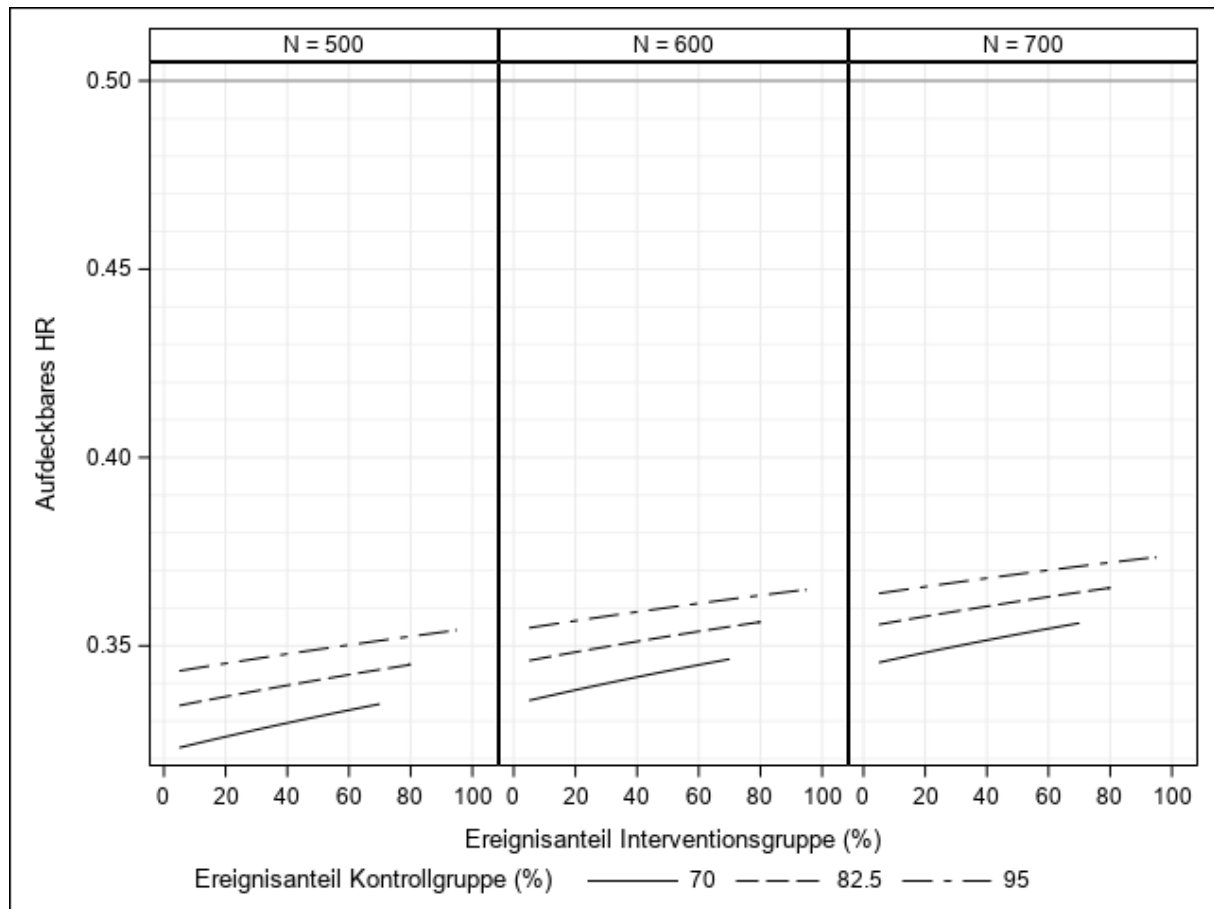
Nr.	Qualitätskriterium	Klinische Krebsregister
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	nein
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	nein
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	ja
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	ja

Anhang G Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und Vergleichstherapie für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen



36-monatige Beobachtungsdauer; 1-seitiger Test mit verschobener Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$, gekennzeichnet mit der horizontalen Linie bei $HR = 0,5$) und Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ (HR: Hazard Ratio; N: Stichprobenumfang)

Abbildung 2: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:1)



36-monatige Beobachtungsdauer; 1-seitiger Test mit verschobener Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$, gekennzeichnet mit der horizontalen Linie bei $HR = 0,5$) und Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ (HR: Hazard Ratio; N: Stichprobenumfang)

Abbildung 3: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:5)

Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1, 1:3 und 1:5 (Intervention:Kontrolle); Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test); Power 80 %; verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:								
		Verteilungsverhältnis 1:1			Verteilungsverhältnis 1:3			Verteilungsverhältnis 1:5		
		Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700
5	70	0,33	0,34	0,35	0,34	0,35	0,36	0,32	0,34	0,35
10	70	0,34	0,35	0,36	0,34	0,35	0,36	0,32	0,34	0,35
15	70	0,34	0,35	0,36	0,34	0,35	0,36	0,32	0,34	0,35
20	70	0,34	0,36	0,36	0,34	0,35	0,36	0,33	0,34	0,35
25	70	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36	0,33	0,34	0,35
30	70	0,35	0,36	0,37	0,34	0,36	0,36	0,33	0,34	0,35
35	70	0,35	0,36	0,37	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
40	70	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
45	70	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
50	70	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
55	70	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
60	70	0,37	0,38	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
65	70	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37	0,33	0,35	0,36
70	70	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37	0,33	0,35	0,36
5	82,5	0,34	0,35	0,36	0,35	0,36	0,37	0,33	0,35	0,36
10	82,5	0,35	0,36	0,37	0,35	0,36	0,37	0,33	0,35	0,36
15	82,5	0,35	0,36	0,37	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36
20	82,5	0,35	0,36	0,37	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36

Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1, 1:3 und 1:5 (Intervention:Kontrolle); Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test); Power 80 %; verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:								
		Verteilungsverhältnis 1:1			Verteilungsverhältnis 1:3			Verteilungsverhältnis 1:5		
		Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700
25	82,5	0,36	0,37	0,37	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36
30	82,5	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36
35	82,5	0,36	0,37	0,38	0,35	0,37	0,37	0,34	0,35	0,36
40	82,5	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,37	0,34	0,35	0,36
45	82,5	0,37	0,38	0,38	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
50	82,5	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
55	82,5	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
60	82,5	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
65	82,5	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
70	82,5	0,38	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,36
75	82,5	0,38	0,39	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,36
80	82,5	0,38	0,39	0,4	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,37
5	95	0,35	0,36	0,37	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
10	95	0,35	0,36	0,37	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,36
15	95	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,37
20	95	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
25	95	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
30	95	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37

Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1, 1:3 und 1:5 (Intervention:Kontrolle); Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test); Power 80 %; verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:								
		Verteilungsverhältnis 1:1			Verteilungsverhältnis 1:3			Verteilungsverhältnis 1:5		
		Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700
35	95	0,37	0,38	0,38	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
40	95	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
45	95	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
50	95	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
55	95	0,37	0,38	0,39	0,37	0,38	0,38	0,35	0,36	0,37
60	95	0,38	0,39	0,39	0,37	0,38	0,38	0,35	0,36	0,37
65	95	0,38	0,39	0,39	0,37	0,38	0,38	0,35	0,36	0,37
70	95	0,38	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
75	95	0,38	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
80	95	0,38	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
85	95	0,38	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
90	95	0,39	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
95	95	0,39	0,4	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
HR: Hazard Ratio										

Anhang H Datengrundlage für die Extrapolation zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 11: Gesamtüberleben und Beobachtungsdauer

Wirkstoff	N	Mediane Beobachtungsdauer in Monaten [95 %-KI]	Medianes Gesamtüberleben in Monaten [95 %-KI]	Ereignisanteile extrapoliert zu Monat 36 [%]	Studie
Intervention					
Loncastuximab tesirin	145	7,8 [Min; Max: 0,3; 42,6]	9,5 [6,7; 11,5]	93	LOTIS-2 ^a
Vergleichstherapie					
Tafasitamab + Lenalidomid	40	65,6 [57,9; 70,3]	15,5 [8,6; 45,5]	80	L-MIND
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	48	bis zu 64 Monate	11,2 [7,7; 13,9]	89	GO29365, YO41543 ^b
Epcoritamab	139	25,5 [24,4; 26,1]	19,4 [11,7; 27,7]	72	GCT3013-01
	36	22,1 [21,2; 24,6]	14,9 [8,4; n. b.]	81	GCT3013-04
Odronextamab	60	17,3 [12,4; 23,0]	7,9 [4,4; 15,3]	96	ELM-2 ^c
	40	16,2 [8,0; n. b.]	10,5 [5,4; 15,8]	91	ELM-1 ^d
Glofitamab	115	8,0 [Min; Max: 0,1; 29,2]	10,2 [7,5; 15,7]	91	NP30179 ^e
a. Datenschnitt 15.09.2022 b. gepoolte Auswertung c. zulassungskonform behandelte Teilpopulation der DLBCL-160 mg-Kohorte; Datenschnitt 20.10.2023 d. zulassungskonform behandelte Teilpopulation der Expansionskohorte; Datenschnitt 22.01.2024 e. gepoolte Kohorten D2 [Sub.2] und D3 KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar					

Anhang I Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-316-z Loncastuximab tesirin

Stand: Januar 2025

I. Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Loncastuximab tesirin

[rezidivierendes oder refraktäres DLBCL; nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Strahlentherapie
- Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Epcoritamab (Beschluss vom 4. April 2024)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024)
- Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 7. Dezember 2022:

- § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden

Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind:

Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche
II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Loncastuximab tesirin L01FX22 Zynlonta	Indikation laut Zulassung: Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.
Antineoplastische Mittel	
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

generisch	
Ifosfamid L01AA06 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Melphalan L01AA03 Phelinun	Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von: - [...] malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom),
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Pixantron L01DB11 Pixuvri ¹	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.
Trofosfamid L01AA07 generisch	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Vindesin L01CA03 generisch	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]"
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	
Polatuzumab Vedotin L01FX14 Polivy	Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.
Loncastuximab tesirine L01FX22 Zynlonta	Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell- Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.
Monoklonale Antikörper	
Glofitamab L01FX28 Columvi	Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.
Rituximab L01XC02 MabThera	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusum großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

Tafasitamab L01FX12 Minjuvi	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
Epcoritamab L01FX27 Tepkinly	Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.
Odronextamab L01FX34 Ordspono	Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.
CAR-T-Zell-Therapien	
Axicabtagen- Ciloleucel L01XL03 Yescarta	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.
Tisagenlecleucel L01XL04. Kymriah	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
Lisocabtagen maraleucel L01XL08 Breyanzi	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-316-z (Loncastuximab tesirin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	15
3.3 Leitlinien.....	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	35
Referenzen	38

Abkürzungsverzeichnis

(A)SCT	(autologous) stem cell transplantation
AE	Adverse Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CR	Complete response
CRS	Cytokine release syndrome
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
EFS	Event-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal centre B-cell
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBL	High-grade B-cell lymphoma
HR	Hazard Ratio
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LBCL	Large B-cell lymphoma
LoE	Level of Evidence
NE	Neurological events
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression-free Survival
PMB(C)L	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
QOL	Quality of Life
R/R	Relapsed/Refractory
RR	Relatives Risiko
SAE	Severe Adverse Events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	standard of care

TRIP Turn Research into Practice Database
WHO World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und chronisch lymphatischer Leukämie durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum für die Recherche nach DLBCL wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.07.2024 abgeschlossen. Die Erstrecherche nach CLL wurde am 24.10.2023 durchgeführt, die folgende am 10.07.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategien inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben 1513 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherchen bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [3].

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (Review)

Fragestellung

To assess the benefits and harms of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory (r/r) DLBCL.

Methodik

Population:

- people with r/r DLBCL

Intervention/Komparator:

- Intervention: CAR T-cell therapy
- Comparison: not applicable; studies with either a single arm or multiple arms of CAR T-cell therapy without a control group only

Endpunkte:

- OS; QOL; AE; SAE; CRS; PFS; CR

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and Embase
- until September 11th, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13

Charakteristika der Population/Studien:

Table 2. Main study characteristics

Characteristic\study ID	Beider 2019	Chang 2015	Hi- raya- ma 2019	JULIET	Kochen- derfer 2017	PLAT- FORM	Sang 2020	Schuster 2017	Tong 2020	TRANS- CEND-NHL-002	Ying 2019	ZUMA-1	ZU- MA-6
Arms	Single	Single	Single	Single	Par- allel (vary- ing doses)	Par- allel (vary- ing dos- es and com- bina- tions with other agents)	Single	Single	Single	Parallel (varying doses)	Single	Single	Single
Phase	1b/2	1/2	1/2	2	1/2	1/2 (data for 1 only)	2	2a	1/2a	1	1	1/2	1
Centre	Single	Multi	Single	Multi	Single	Multi	Single	Single	Single	Multi	Multi	Multi	Multi
Location	Israel	China	USA	Australia, Austria, Canada, France, Germany, Italy, Japan, Nether- lands Nor- way, USA	USA	USA	China	USA	China	USA	China	Israel, USA	USA
Target	CD19	CD19	CD19	CD19	CD19	CD19	CD19 and CD20	CD19	CD19 and CD 20	CD19	CD19	CD19	CD19
Infusions	1	1-3	1	1	1	1	1	1	1	1-2	1	1	1

Table 2. Main study characteristics (Continued)

Dose CAR T-cells (median if not otherwise specified)	1 x 106/kg	Range 0.45-4.59 x 106/kg	2 x 106/kg	3 x 108 (range 0.1-6 x)	Reduced from 5 to 1 x 106/kg during study	50 or 100 x 106	CD19: 1 x 106/kg (range 0.2-4 x) CD20: 1 x 106/kg (range 0.1-4 x)	5.79 x 106/kg (range 3.08-8.87 x)	Range 1-6 x 106/kg	50 (in 1-2 doses), 100 or 150 x 106	2 x 106/kg	2 x 106/kg	2 x 106/kg
Co-interventions	None	None	None	None	None	Durvalumab	None	None	None	None	None	None	Atezolizumab
Type and dose of induction chemotherapy	Flu 25 mg/m ² for 3 days Cyc 900 mg/m ² for 1 day	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 250 mg/m ² for 3 days	Flu 25/30 mg/m ² for 3/3 days Cyc 30-500 mg/m ² for 1/3 days	Flu 25 mg/m ² for 3 days and Cyc 250 mg/m ² for 3 days or Ben-damustine 90 mg/m ² (in lieu of Cyc) for 2 days	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 300 mg/m ² for 3 days	Flu for 3 days (dose NR) Cyc for 3 days (dose NR)	n = 19: Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 750 mg/m ² for 1 day n = 2: Ifos-famide 2 g for 3 days	n = 14 (DLBCL subgroup): Hyperfractionated Cyc 1.8 gm/m ² (n = 6), Modified EPOCH incl. Cyc 750 mg/m ² (n = 2), Cyc 1 gm/m ² (n = 2), Ben-damustine 90 mg/m ² for 2 days (n = 2), Radiation therapy + Cyc 750 mg/m ² (n = 1), Infusional etoposide + bolus Cyc incl. Cyc 750 mg/m ² (n = 1)	Flu 20-30 mg/m ² for 3 days Cyc 20-30 mg/m ² divided over 3 days with or without dox-orubicin liposome 10 mg/m ² for 1 day	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 300 mg/m ² for 3 days	Flu 25 mg/m ² for 3 days Cyc 250 mg/m ² for 3 days	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 500 mg/m ² for 3 days	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 500 mg/m ² for 3 days
Participants enrolled	18 ^b	NR	65 (203 according to CT.gov)	165 (by May 2018)	NR (43 according to CT.gov)	18 (recruitment ongoing)	25	38 (63 according to CT.gov)	33 (100 according to CT.gov)	344	32	119 across phase 1 and 2 (307)	12 for phase 1 (37 according to CT.gov)

Table 2. Main study characteristics (Continued)

												accord- ing to CT.gov)	ing to CT.gov across phase 1 and 2)
Partici- pants re- ceiving CAR T-cells ^a	18 ^b	NR	48	111	22	15	21	28	28	269 (294 total, 25 receiving non-con- forming product)	32	108 across phase 1 and 2	12
Partici- pants eval- uated	18	13	47	93	22	11	21	28	28	256	29	101 for phase 2	12
Proportion of en- rolled par- ticipants receiving CAR T-cells ^a	Un- clear ^b	Un- clear	48/65 (74%)	111/165 (67%)	Un- clear	15/18 (83%)	21/25 (84%)	28/38 (74%)	28/33 (85%)	269/344 (78%); 294/344 (85%) in- cluding those re- ceiving a non-con- forming product	32/32 (100%)	108/119 (91%) for phase 1 and 2	12/12 (100%) for phase 1
Proportion of en- rolled par- ticipants evaluated	Un- clear ^b	Un- clear	47/65 (72%)	93/165 (56%)	Un- clear	11/18 (61%)	21/25 (84%)	28/38 (74%)	28/33 (85%)	256/344 (74%)	29/32 (91%)	108/119 (91%) for phase 1 and 2	12/12 (100%) for phase 1

CT.gov = Clinicaltrials.gov

Cyc = cyclophosphamide

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma

EPOCH = etoposide, prednisolone, oncovin, cyclophosphamide, and hydroxydaunorubicin

Flu = fludarabine

NR = not reported

^a The numbers of participants refer to efficacy data retrieved from the primary publication and may include participants with conditions other than r/r DLBCL.

^b According to a secondary publication, this study enrolled 93 participants, of whom 90 received CAR T-cells including 37 participants with DLBCL whereas, in the primary publication we used to retrieve efficacy data from, only 18 participants with DLBCL were enrolled, of whom all received CAR T-cells and were evaluated.

Table 3. Main participant characteristics

Char- acteris- tic\study ID	Beider 2019	Chang 2015	Hirayama 2019	JULIET	Kochen- derfer 2017	PLAT- FORM	Sang 2020	Schuster 2017	Tong 2020	TRANS- CEND-NHL- 2019	Ying 2019	ZUMA-1	ZU- MA-6
Popula- tion^a (propor- tion of partic- ipants with DLB- CL, type of DLBCL and oth- er condi- tions if re- ported)	n = 18 evalu- ated, n = 17 (94%) DLBCL Type of DLBCL NR	n = 13 evalu- ated, n = 12 (92%) DLBCL Type of DLBCL NR	n = 48 re- ceiving CAR T-cells (n = 28 (58%) DL- BCL (n = 18 DLBCL NOS, n = 10 DLBCL TF from in- dolent)) n = 47 evaluated, n = 27-28 (56-58%) DLBCL (ex- act num- ber un- clear)	n = 111 receiv- ing CAR T-cells, (n = 109 (98%) DLBCL, n = 88 DLBCL NOS, n = 21 DLBCL TF from follicu- lar lym- phoma)	n = 22 re- ceiving CAR T- cells, n = 19 (86%) DLBCL, n = 2 follic- ular lym- phoma, n = 1 mantle cell lym- phoma) n = 22 evalu- ated, NOS: n = 13, TF follicu- lar lym- phoma: n = 3, PM- BCL: n = 2, TF from CLL: n = 1	n = 11 evalu- ated, n = 10 (91%) DLBCL Type of DLBCL NR	n = 21 evalu- ated, n = 21 (100%) (DLB- CL (n = 15 re- fractory DLBCL)	n = 28 evaluated, n = 14 (50%) DLBCL DLBCL participants with performed im- mune-histochem- ical studies (n = 12): Relapsed and refractory germi- nal-centre DLBCL (n = 7); non-germi- nal-centre DLBCL (n = 5 Refractory DLBCL: 12/14 (86%)	n = 28 evalu- ated, n = 16 (57%) DLBCL Type of DLBCL NR	n = 256 evalu- ated, n = 206 (80%) DLBCL; n = 131 DLBCL NOS, n = 57 DLBCL TF from FLL, n = 18 DL- BCL TF from other in- dolent NHL sub- types	n = 29 evalu- ated, n = 20 (69%) DLBCL Type of DLBCL: NR	n = 108 receiv- ing CAR T-cells across phase 1 and 2; n = 77 DL- BCL in phase 2 n = 101 evalu- ated in phase 2; n = 77 (76%) DLBCL Type of DLBCL: Non-ger- minal- centre DLBCL	n = 12 evalu- ated, n = 12 (100%) DLBCL Type of DLBCL NR
Age in years (median and/or range if reported)	40.5 (23-70) (n = 18)	38 (9-61) (n = 12)	58.5 (n = 48)	56 (22-76) (n = 111)	53 (26-67) (n = 19)	53-78 (n = 11)	55 (23-72) (n = 21)	58 (25-77) (n = 14)	≥ 60: 7/28 (25%)	63 (54-70) (n = 269)	52 (29-68) (n = 32)	58 (n = 101)	55 (30-66) (n = 12)

Table 3. Main participant characteristics (Continued)

Sex (male/total)	NR	NR	35/48 (73%)	60/93 (65%)	NR	7/11 (64%)	13/21 (62%)	11/14 (79%)	11/28 (39%)	174/269 (65%)	24/32 (75%)	73/108 (68%)	NR
Previous SCT (DL-BCL subgroup if reported)	NR	NR	autoSCT: 16/48 (33%) alloSCT: 4/48 (8%) autoSCT and alloSCT: 3/48 (6%)	autoSCT: 54/111 (49%) alloSCT: 0/111 (0%)	autoSCT: 5/19 (26%) alloSCT: NR	NR	autoSCT: 1/21 (5%) alloSCT: NR	autoSCT: 7/14 (50%) alloSCT: 0/14 (0%)	autoSCT: NR alloSCT: 5/28 (18%)	autoSCT: 90/269 (33%) alloSCT: 9/269 (3%)	autoSCT: 1/10 (10%) alloSCT: NR	autoSCT: 16/81 (21%) alloSCT: NR	NR
Previous lines of treatment (median and/or range if reported)	NR	NR	Median: 4 (1-11) (n = 48)	1: 5/111 (5%); 2: 49/111 (44%); 3: 34/111 (31%); 4-6: 23/111 (20%)	Median: 4 (2-7) (n = 19)	NR	Median: 3 (1-6) (n = 21)	Median: 3 (1-8) (n = 14)	≤ 2: 6/28 (21%); 3-5: 15/23 (54%); ≥ 6: 7/23 (25%)	Median: 3 (n = 269)	Median: 4 (2-7) (n = 32)	Median: 3 (n = 108)	NR

alloSCT = allogeneic stem-cell transplantation
 autoSCT = autologous stem-cell transplantation
 CT.gov = Clinicaltrials.gov
 DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma
 NOS = not otherwise specified
 NR = not reported
 SCT = stem-cell transplantation
 TF = transformed

^a Due to heterogeneous reporting of the composed sample including participants with conditions other than r/r DLBCL, the number of participants separated by condition is reported for participants receiving CAR T-cells, for participants evaluated, or both.

Qualität der Studien:

	Representative study group (selection bias)	Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): OS	Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): Response (PFS, ORR, CR, PR)	Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): QoL	Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): AEs	Outcome assessors blinded to investigated determinant (detection bias): Objective (OS)	Outcome assessors blinded to investigated determinant (detection bias): Investigator-assessed (PFS, ORR, CR, PR, AEs)	Outcome assessors blinded to investigated determinant (detection bias): Patient-reported (QoL)	Important prognostic factors or follow-up taken adequately into account (confounding)	Well-defined study group (reporting bias)	Well-defined follow-up (reporting bias)	Well-defined outcome (reporting bias): OS	Well-defined outcome (reporting bias): Response (PFS, ORR, CR, PR)	Well-defined outcome (reporting bias): QoL	Well-defined outcome (reporting bias): AEs	Well-defined risk estimates (analyses)
Beider 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chang 2015	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hirayama 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
JULIET	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kochenderfer 2017	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PLATFORM	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sang 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schuster 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sang 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schuster 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tong 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TRANSCEND-NHL-001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ying 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ZUMA-1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ZUMA-6	+	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+



Studienergebnisse:

Outcomes	Impact	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
Overall survival (follow-up: range 6 months to 24 months ^{a)})	Overall survival was reported by eight uncontrolled studies. Four studies reported survival rates at 12 months which ranged between 48% and 59%, and one study reported an overall survival rate of 50.5% at 24 months.	567 (8 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2}
Quality of life (assessed with EQ-5D-5L VAS or FACT-Lym; follow-up: range 1 month to 18 months)	Two uncontrolled studies including 294 participants at baseline and 59 participants at the longest follow-up described improvements of quality of life over time; One study (186 participants at baseline, 38 participants evaluated at 12 months of follow-up) reported an increase in EQ-5D-5L VAS scores (indicating improvement); One study (108 participants at baseline, 21 participants evaluated at 18 months of follow-up) reported an increase in FACT-Lym total scores (indicating improvement).	294 (2 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2}
Any adverse events (follow-up: any time after CAR T-cell infusion)	Five uncontrolled studies reported the occurrence of adverse events among participants, ranging between 99-100% for any grade adverse events and 68-98% for adverse events grade ≥ 3.	550 (5 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 3}
Any serious adverse events (follow-up: any time after CAR T-cell infusion)	In three uncontrolled studies, 56% to 68% of participants experienced serious adverse events while, in one uncontrolled study, no serious adverse events occurred.	281 (4 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 3}
Cytokine release syndrome (follow-up: any time after CAR T-cell infusion)	Various grading criteria were used in 11 uncontrolled studies which reported the occurrence of cytokine release syndrome (CRS). Five studies reported between 42% and 100% of participants experiencing CRS according to criteria described in Lee 2014 .	675 (11 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 3}
Progression-free survival (follow-up: range 4 months to 18 months ^{a)})	Nine uncontrolled studies reported results on progression-free survival, disease-free survival or relapse-free survival at any time of follow-up. 12-month progression-free survival rates were reported by four studies and ranged between 44% and 75%. In one study, relapse-free survival remained at a rate of 64% at both 12, and 18 months.	575 (9 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2}
Complete response (follow-up: range 1 month to 6 months ^{a)})	All of the 13 uncontrolled studies provided data on complete response rates. At six months, three studies reported complete response rates between 40% and 45%.	620 (13 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

EQ-5D-5L VAS = EuroQol 5-Dimension 5-Level visual analogue scale

FACT-Lym = Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma

¹ The overall risk of bias was judged to be high for all studies (downgraded by 1 point for risk of bias).

² None of the included studies had a control group and effect estimates could not be calculated (downgraded by 1 point for imprecision).

³ Duration of follow-up varied substantially (downgraded by 1 point for inconsistency).

For all outcomes, our assessment of the certainty of the evidence started with "low certainty" as we only included observational studies.

^a Due to various follow-up times in the included studies, we included time point-specific outcome data in the summary of findings table only.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available evidence on the benefits and harms of CAR T-cell therapy for people with r/r DLBCL is limited, mainly because of the absence of comparative clinical trials. The results we present should be regarded in light of this limitation and conclusions should be drawn very carefully. Due to the uncertainty in the current evidence, a large number of ongoing investigations and a risk of substantial and potentially life-threatening complications requiring supplementary treatment, it is critical to continue evaluating the evidence on this new therapy.

Kommentare zum Review

Eigentlich geringe Relevanz, da es keinen Vergleich gibt. Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Publikationen und der hohen Qualität von CRs wurde das Review trotzdem eingeschlossen.

3.2 Systematische Reviews

Oluwole OO et al., 2024 [6].

Network meta-analysis of CAR T-Cell therapy for the treatment of 3L+ R/R LBCL after using published comparative studies

Fragestellung

our aim was to identify all comparative studies of CAR T-cell therapies and salvage chemotherapy through a systematic literature review, and, where feasible, to provide a more robust evaluation of comparative efficacy and safety using an anchored network meta-analysis (NMA)

Methodik

Population:

- patients with relapsed/refractory DLBCL

Intervention:

- Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)
- Tisagenlecleucel (Kymriah)
- Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)

Komparator:

- Salvage chemotherapy
- Standard of care
- Any of the above

Endpunkte:

- OS; PFS; ORR; CR; CRS; NE

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase and Medline via Ovid
- inception - 16 January 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality and risk of bias assessments were conducted using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cohort studies
- NMA: As there were closed loops in the extended network, inconsistency was assessed using node splitting.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8
- a total of 3 studies were included in the primary evidence base
- with an additional 5 studies included in the extended network

Charakteristika der Population/Studien:

Table S4: Study mapping of the systematic literature review base

Study	Author	Title	Year
MAIC; Summary level tisa-cel (JULIET) vs IPD for liso-cel (TRANSCEND)	Cartron et al ⁵	Matching-adjusted indirect treatment comparison of chimeric antigen receptor t-cell therapies for third-line or later treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Lisocabtagene maraleucel versus tisagenlecleucel	2022
MAIC; Summary-level axi-cel (ZUMA-1) vs IPD for liso-cel (TRANSCEND-NHL-001)	Maloney et al ⁶	Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma	2021
	Maloney et al ⁷	Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) vs axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and tisagenlecleucel in relapsed/refractory (r/r) large b-cell lymphoma (LBCL)	2020
Propensity; IPD for tisa-cel (JULIET) vs IPD for SOC (CORAL)	Maziarz et al ⁸	Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma	2022
	Moradi-Lakeh et al ⁹	Cost-effectiveness of tisagenlecleucel in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (pALL) and adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Switzerland	2021
Propensity; IPD for axi-cel (ZUMA-1) vs IPD for salvage (SCHOLAR-1)	Neelapu et al ¹⁰	Comparison of 2-year outcomes with CAR-T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma	2021
	Neelapu et al ¹¹	A comparison of two-year outcomes in zuma-1 (axicabtagene ciloleucel) and SCHOLAR-1 in patients with refractory large b cell lymphoma	2019
	Neelapu et al ¹²	A comparison of one-year outcomes in ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) and SCHOLAR-1 in patients with refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL)	2017
	Gisselbrecht et al ¹³	A comparison of one-year outcomes in patients with refractory large b cell lymphoma from ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) and SCHOLAR-1	2018
MAIC; IPD for axi-cel (ZUMA-1) vs population tisa-cel (JULIET)	Oluwole et al ¹⁴	Pcn445 indirect treatment comparison of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus tisagenlecleucel (tisa-cel) in relapsed/refractory large B cell lymphoma (r-LBCL)	2019
	Oluwole et al ¹⁵	Comparing efficacy, safety, and preinfusion period of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel in relapsed/refractory large b cell lymphoma	2020
MAIC; IPD for axi-cel (ZUMA-1) vs aggregate level liso-cel (TRANSCEND-NHL-001)	Oluwole et al ¹⁶	Matching-adjusted indirect comparison of axi-cel and liso-cel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma	2022
	Oluwole et al ¹⁷	Abcl-289: Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed or refractory (r/r) large b-cell lymphoma (LBCL) after two or more prior lines of therapy	2021
MAIC; IPD for liso-cel (TRANSCEND) vs summary-level salvage (SCHOLAR-1)	Salles et al ¹⁸	Indirect treatment comparison of liso-cel vs. Salvage chemotherapy in diffuse large b-cell lymphoma: TRANSCEND vs. SCHOLAR-1	2021
MAIC; IPD for tisa-cel (JULIET) vs summary-level liso-cel (TRANSCEND)	Schuster et al ¹⁹	Comparative efficacy of tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel among adults with relapsed/refractory large b-cell lymphomas: An indirect treatment comparison	2022
	Schuster et al ²⁰	Abcl-166: Tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel: Comparative efficacy in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma	2021
	Maziarz et al ²¹	Comparative efficacy of tisagenlecleucel (tisa-cel) and lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/r DLBCL)	2021
	Kersten et al ²²	Comparative efficacy of tisagenlecleucel (tisa-cel) and lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/r DLBCL)	2021

DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; IPD, individual patient data; LBCL, large B-cell lymphoma; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; r/r, relapsed/refractory

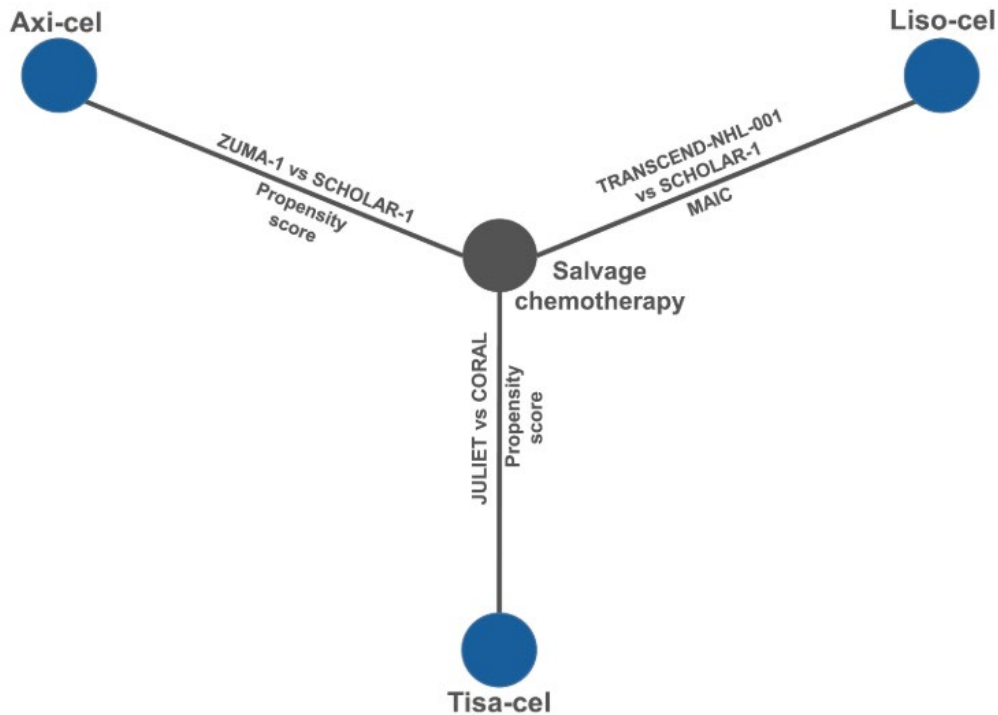
Qualität der Studien:

Table S5: Newcastle-Ottawa quality assessment of included MAICs

Study comparison	Treatment comparison	Selection (up to ****)	Comparability (up to **)	Outcomes (up to ***)
Historical evidence base				
ZUMA-1 IPD vs SCHOLAR-1 IPD (Propensity score)	Axi-cel vs SoC	****	**	***
TRANSCEND-NHL-001 IPD vs SCHOLAR-1 summary (MAIC)	Liso-cel vs SoC	***	*	***
JULIET IPD vs CORAL IPD (Propensity score)	Tisa-cel vs SoC	****	*	***
Extended evidence base				
ZUMA-1 IPD vs TRANSCEND- NHL-001 summary (MAIC)	Axi-cel vs Liso-cel	***	**	***
TRANSCEND-NHL-001 IPD vs ZUMA-1 summary (MAIC)	Liso-cel vs Axi-cel	***	*	**
JULIET IPD vs TRANSCEND- NHL-001 summary (MAIC)	Tisa-cel vs Liso-cel	***	**	***
TRANSCEND-NHL-001 IPD vs JULIET summary (MAIC)	Liso-cel vs Tisa-cel	***	*	***
ZUMA-1 IPD vs JULIET summary (MAIC)	Axi-cel vs Tisa-cel	***	**	***

Studienergebnisse:

(a)



(b)

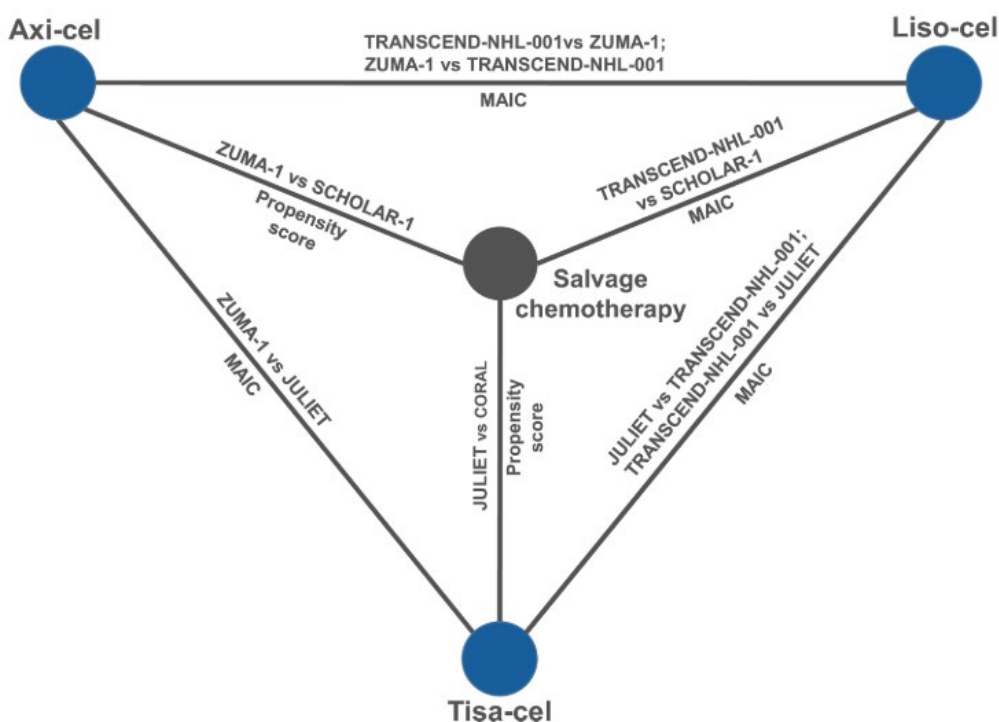


Figure 2. Network of evidence for (a) the primary evidence base; and (b) the extended evidence base. Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; IPI, international prognostic index; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; SoC, standard of care, tisa-cel; tisagenlecleucel.

Table 2. Network meta-analysis results using the primary network.

	OS (HR, 95% CrI)	ORR (OR, 95% CrI)	CR (OR, 95% CrI)
Compared to salvage CT:			
Axi-cel vs salvage CT	0.27 (0.19, 0.38)	9.29 (5.18, 18.16)	8.57 (4.95, 15.00)
Liso-cel vs salvage CT	0.50 (0.40, 0.60)	7.06 (4.71, 10.73)	12.89 (8.06, 20.87)
Tisa-cel vs salvage CT	0.57 (0.44, 0.73)	1.66 (1.05, 2.61)	–
Between CAR T-cell therapy comparison:			
Axi-cel vs liso-cel	0.54 (0.37, 0.79)	1.32 (0.64, 2.89)	0.67 (0.32, 1.39)
Axi-cel vs tisa-cel	0.47 (0.26, 0.88)	5.63 (2.66, 12.54)	–
Liso-cel vs tisa-cel	0.87 (0.42, 1.78)	4.26 (2.33, 7.93)	–

Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CAR T-cell therapy, chimeric antigen receptor T-cell therapy; CrI, credible interval; CR, complete response; CT, chemotherapy; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; ORR, overall response rate; OS, overall survival; SoC, standard of care; tisa-cel; tisagenlecleucel.

Table 3. Comparison of the three CAR T-cell treatments – NMAs vs published ITC results.

	Network	Axi-cel vs Liso-cel	Axi-cel vs Tisa-cel	Liso-cel vs Tisa-cel
Overall survival (HR)	ITC	0.53 (0.34–0.82) [32] 1.23 (0.67–2.27) [14]	0.51 (0.31–0.83) [31]	0.89 (0.49–1.61) [29] 0.67 (0.47–0.95) [33]
	NMA	0.54 (0.37, 0.79)	0.47 (0.26, 0.88)	0.87 (0.42, 1.78)
Overall response rate (OR)	ITC	2.18 (0.96–4.98) [32] 0.71 (0.29–1.79) [14]	4.77 (1.90–12.01) [31]	2.78 (1.63–4.74) [33]
	NMA	1.32 (0.64, 2.87)	5.62 (2.64, 12.42)	4.24 (2.28, 7.91)
Complete response (OR)	ITC	1.84 (0.97–3.50) [32] 0.83 (0.38–1.79) [14]	2.65 (1.26–5.58) [31]	2.01 (1.22–3.30) [33]
	NMA	0.67 (0.32, 1.37)	–	–

ITC results are from published matching-adjusted indirect comparisons, anchored results are from the NMA we conducted. IPD was used for axi-cel in two studies [15]; 95% CI's were used in the published ITC studies, and 95% CrI's were used in the NMA comparisons and; IPD was used for liso-cel in two studies [14,43]; IPD was used for tisa-cel in one study [44]; otherwise summary level data was used. Note that for axi-cel vs liso-cel, the primary analysis did not include liso-cel patients who had received bridging therapy.

Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CI, confidence interval; CrI, credible interval; HR, hazard ratio; ITC, indirect treatment comparison; liso-cel, lisocabtagene ciloleucel; NMA, network meta-analysis; OR, odds ratio; tisa-cel, tisagenlecleucel.

Across all outcomes, CAR T-cell therapies performed significantly better than salvage chemotherapy. For OS, the HRs of 0.27 (95% credible interval [CrI]: 0.19–0.38), 0.50 (95% CrI: 0.40–0.60) and 0.57 (95% CrI: 0.44–0.73) favored axi-cel, liso-cel and tisa-cel, respectively, when compared to salvage chemotherapy. Similarly, response outcomes were in favor of CAR T-cell therapies in comparison to salvage chemotherapy, although CR was not reported in the tisa-cel study.

When comparing CAR T-cell therapies using the anchored network, axi-cel was associated with a significant improvement in OS compared to liso-cel (HR: 0.54; 95% CrI: 0.37–0.79) and tisa-cel (HR: 0.47; 95% CrI: 0.26–0.88). The comparison of OS between liso-cel and tisa-cel was not statistically differentiable (HR: 0.87; 95% CrI: 0.42–1.78). For ORR, axi-cel was associated with a higher response rate compared to tisa-cel (OR: 5.62; 95% CrI: 2.64–12.42), but not liso-cel (OR: 1.32; 95% CrI: 0.64–2.87), and liso-cel was associated with a higher response rate compared to tisa-cel (OR: 4.24; 95% CrI: 2.28–7.91). For CR, only a comparison between axi-cel and liso-cel was possible, and no significant difference was observed (OR: 0.67; 95% CrI: 0.32–1.37) between these treatments.

The extended network also provided an opportunity to analyze safety outcomes (Supplementary Table S9). There was an increased risk of CRS and NE with axi-cel relative to both liso-cel and tisa-cel. The odds ratio of grade ≥ 3 CRS with axi-cel relative to liso-cel was 4.63 (95% CrI: 2.01–11.48) and relative to tisa-cel was 0.47 (95% CrI: 0.17–1.13). The odds ratio of grade ≥ 3 NE with axi-cel relative to liso-cel was 4.53 (95% CrI: 2.68–7.69) and relative to tisa-cel was 2.85 (95% CrI: 1.47–5.45). Liso-cel and tisa-cel were not statistically different with respect to NEs, but liso-cel led to reduced odds of CRS relative to tisa-cel.

Anmerkung/Fazit der Autoren

CAR T-cell therapies have addressed a substantial unmet need for R/R LBCL patients who previously experienced poor outcomes from salvage chemotherapy. Among these, axi-cel has been associated with improved survival relative to tisa-cel and liso-cel and these findings are consistent both with other published ITCs and a growing body of real-world evidence.

Gagelmann N et al., 2024 [4].

Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

In the present study we aimed to synthesize the existing evidence on the actual outcomes of axi-cel and tisa-cel in patients with relapsed or refractory DLBCL.

Methodik

Population:

- adult patients

Intervention/Komparator:

- axi-cel or tisa-cel

Endpunkte:

- PFS; OS; relapse/progression, overall and complete response, adverse events, CRS, ICANS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE; Cochrane Central Register of Controlled Trials etc.
- May 1, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I
- overall body of evidence was assessed using the GRADE approach
- the overall heterogeneity was assessed using the I^2 index

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8
- 2372 participants

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1

Characteristics of the Included Studies

Study	Number of Patients		Age, yr, median		DLBCL, %		Prior Lines of Therapy, median (range)/(%)		Days from Apheresis to Infusion		Bridging, %		Prior SCT, %		LDH > Normal, %		ECOG PS 0-1, %	
	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel
Bethge et al., 2022 [27]	173	183	60	61	88	93	≥3 (67)	≥3 (74)	35	55	72	84	33	35	65	55	84	84
Bachy et al., 2022 [29]	494	315	63	64	74	78	2 (2-8)	3 (2-10)	NR		82	86	21	26	55	50	86	82
Kwon et al., 2023 [25]	152	155	59	62	75	64	2 (2-6)	2 (2-7)	NR		78	83	31	29	50	60	95	93
Gauthier et al., 2022 [26]	68	31	62	64	74	58	3 (2-4)	3 (2-4)	27	40	59	71	NR		NR		NR	
Benoit et al., 2023 [28]	15	10	59	67	67	60	≥3 (0)	≥3 (5)	28	36	44		47	40	NR		100	
Kuhn et al., 2022 [24]	292	112	57	63	64	75	≥3 (37)	≥3 (42)	40	50	88	82	18	12	71	73	90	91
Riedell et al., 2022 [30]	168	92	59	67			3 (2-10)	4 (2-9)	28	45								
Mian et al., 2023 [31]	55	29	<65: 65/41		100	100	≥4 (42)	≥4 (34)	NR		NR		45	24	NR		75	76

NR indicates not reported.

Qualität der Studien:

Table 1. Risk of bias of included studies.

Study	Confounding	Selection of participants	Classification of participants	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of outcomes	Selection of reported results	Overall risk of bias
Bethge	Yes	No	PN	Yes	PN	Yes	Yes	Moderate
Bachy	Yes	Yes	Yes	Yes	PN	Yes	Yes	Low
Kwon	Yes	Yes	Yes	Yes	PN	Yes	Yes	Low
Gauthier	Yes	No	PN	Yes	PN	Yes	PN	Moderate
Benoit	No	No	PN	Yes	PN	Yes	PN	Serious
Kuhn1	Yes	Yes	Yes	Yes	PN	Yes	Yes	Low
Riedell	Yes	Yes	Yes	Yes	PN	Yes	Yes	Low
Mian	No	No	PN	Yes	PN	Yes	PN	Serious

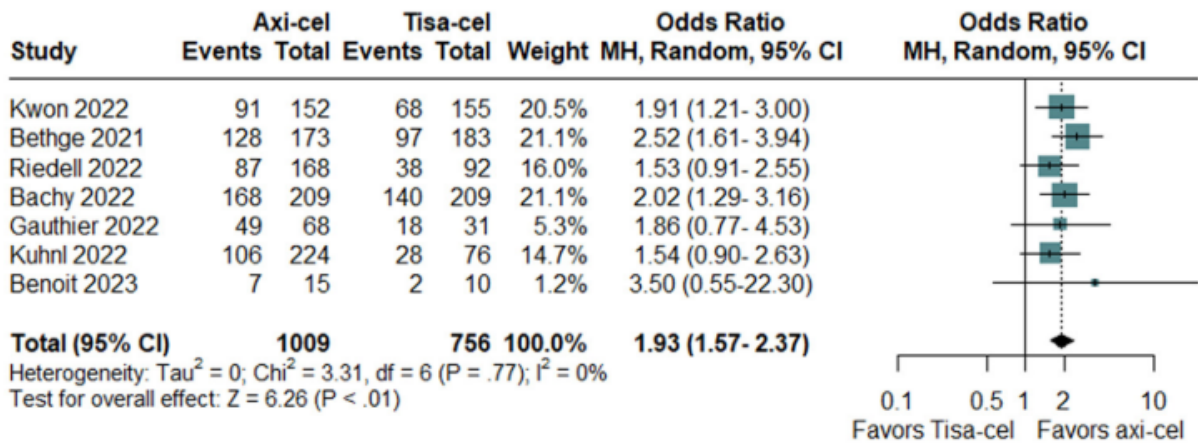
Table 2. Quality assessment.

No. of studies	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Axi-cel	Tisa-cel	Odds ratio (95% CI)	Quality	Importance
Overall response										
7	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	1009	755	1.93 (1.57-2.37)	⊕⊕⊕○ Moderate	Critical
Complete response										
7	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	1009	755	1.65 (1.35-2.02)	⊕⊕⊕○ Moderate	Critical
Progression-free survival										
6	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	941	725	0.60 (0.48-0.74)	⊕⊕⊕○ Moderate	Critical
Overall survival										
5	Low	Not Serious	Not serious	Serious ^a	NA	926	715	0.84 (0.68-1.02)	⊕⊕○○ Low	Critical
Non-relapse mortality										
4	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	785	532	2.40 (1.38-4.16)	⊕⊕⊕⊕ High	Critical
CRS										
7	Low	Serious ^b	Not serious	Not serious	NA	991	728	3.23 (2.20-4.74)	⊕⊕⊕⊕ High	Critical
ICANS										
7	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	991	728	4.04 (2.90-5.65)	⊕⊕⊕⊕ High	Critical

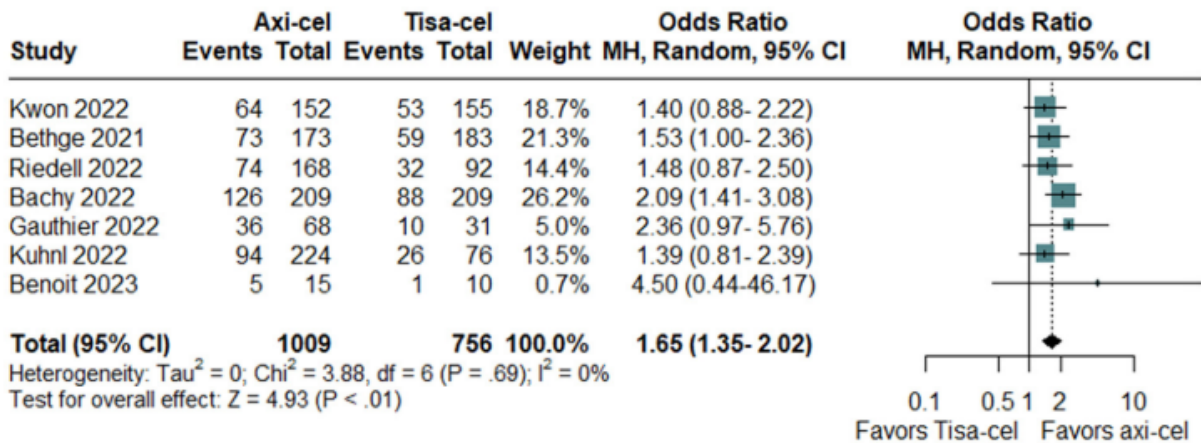
^aEstimates crossing decision threshold
^b I²=53%, P=0.05

Studienergebnisse:

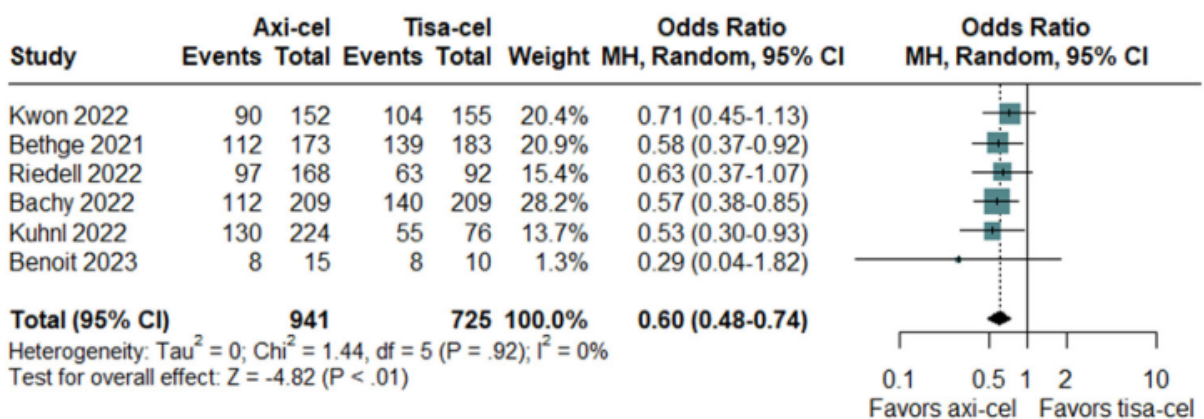
Overall response



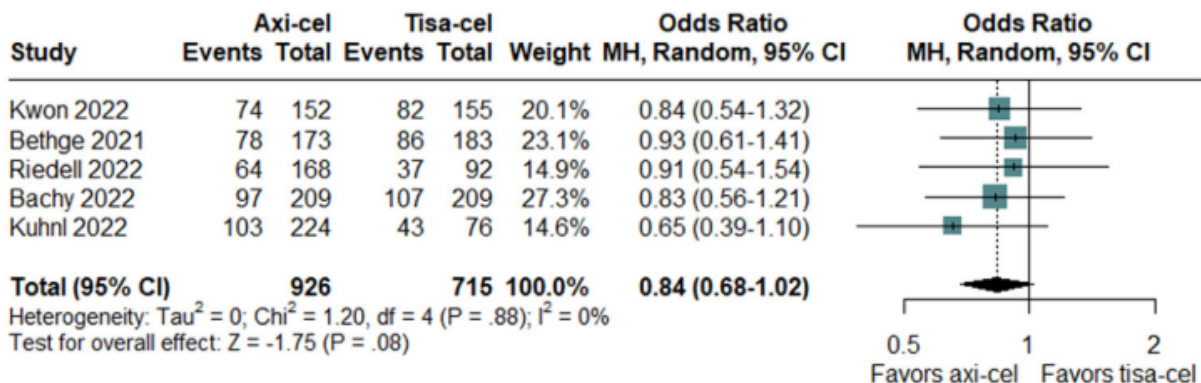
Complete response



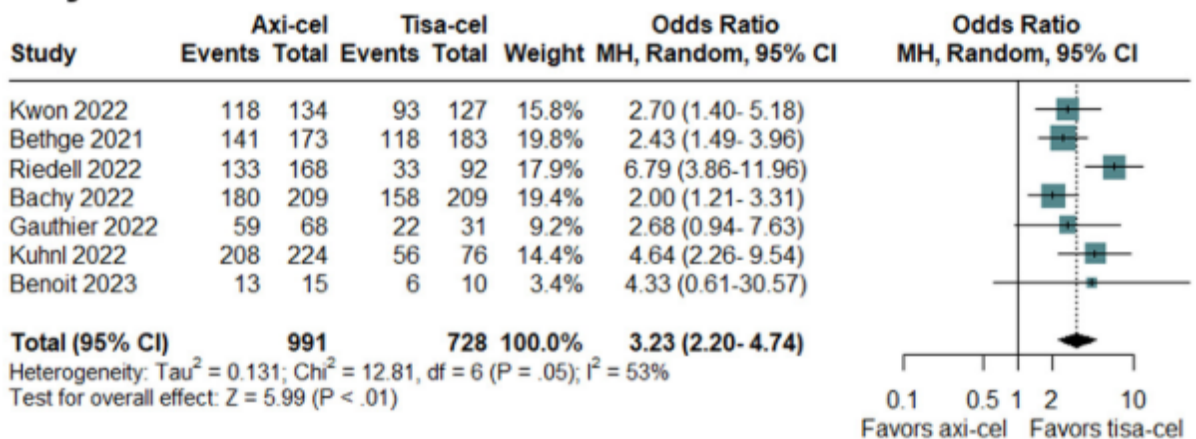
Progression-free survival



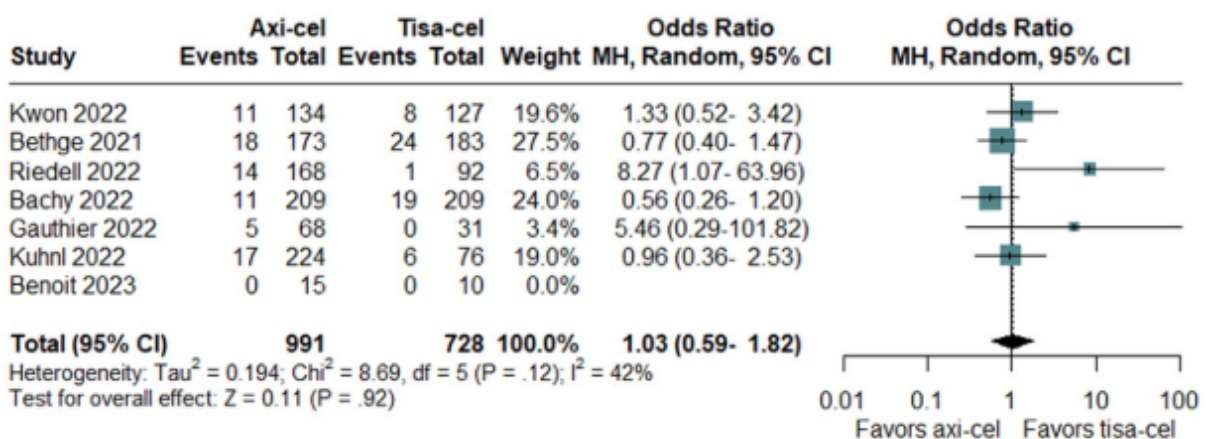
Overall survival



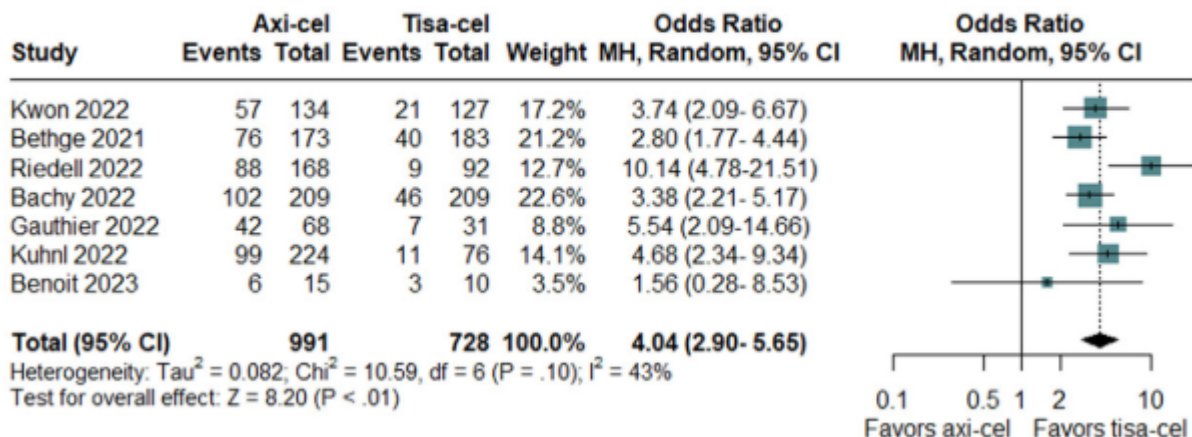
Any CRS



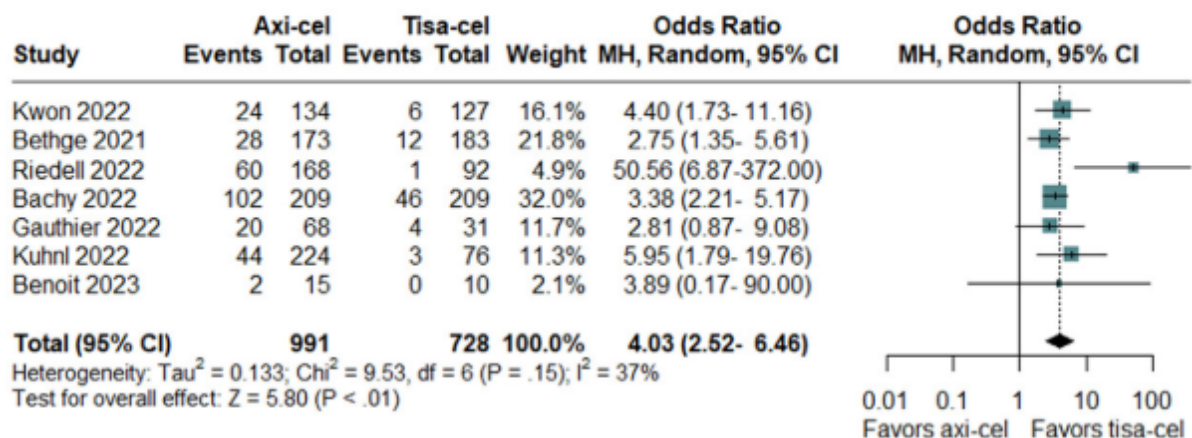
Severe CRS



Any ICANS



Severe ICANS



Severe neutropenia

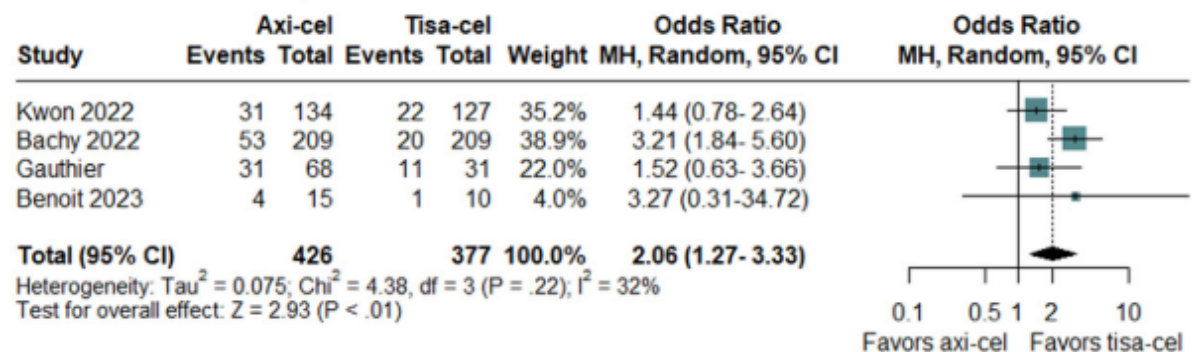


Figure 3. Safety outcomes of axi-cel versus tisa-cel in terms of CRS of any grade, CRS grade ≥ 3 , ICANS of any grade, ICANS grade 3, and severe neutropenia at 1 month after CAR-T infusion.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study provides strong evidence of the greater efficacy of axi-cel versus tisa-cel; however, the higher toxicity and NRM seen with axicel might not counterbalance the overall results and highlight the need for more careful screening and timely intervention for these patients. This study also highlights the need for adequate reporting of study results and may facilitate clinicians' choice of CAR-T product for a specific patient, balancing safety and efficacy.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu** (Gültig bis: 30.10.2027)

Recherche/Suchzeitraum:

- Vom 10.06.2012 bis zum 10.06.2022.
- Am 09.06.2020 fand eine Suche nach relevanten Leitlinien statt. Es wurde jeweils mit den Suchbegriffen „aggressiv“, „diffus“, „DLBCL“, „Lymphom“ und „Hodgkin“ in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net, GIN) sowie systematisch in Medline nach relevanten Leitlinien gesucht
- Zusätzlich zu eigenen systematischen Recherchen wurde auf der Website des IQWiG/G-BA mit den Suchbegriffen „DLBCL“ und „Lymphom“ nach Dossierbewertungen gesucht, die sich auf die Behandlung von Patient*innen mit einem DLBCL beziehen.

LoE/GoR

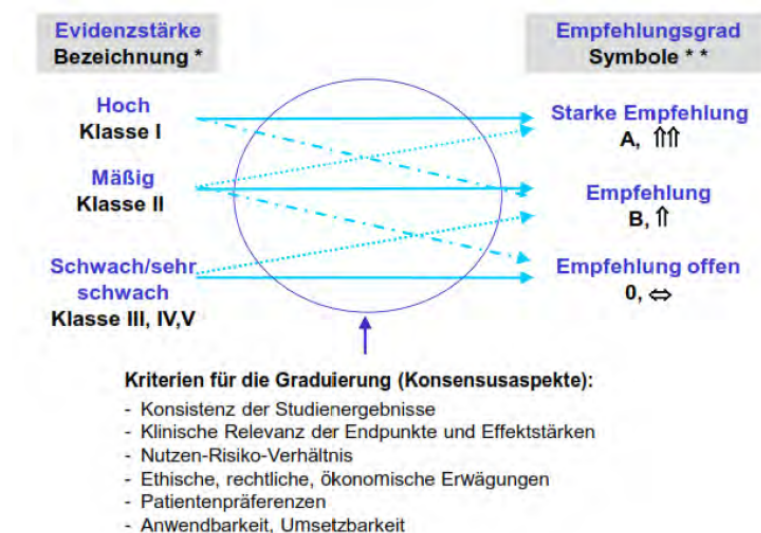
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades



*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘; schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

**: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Die Empfehlungen wurden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

Empfehlungen

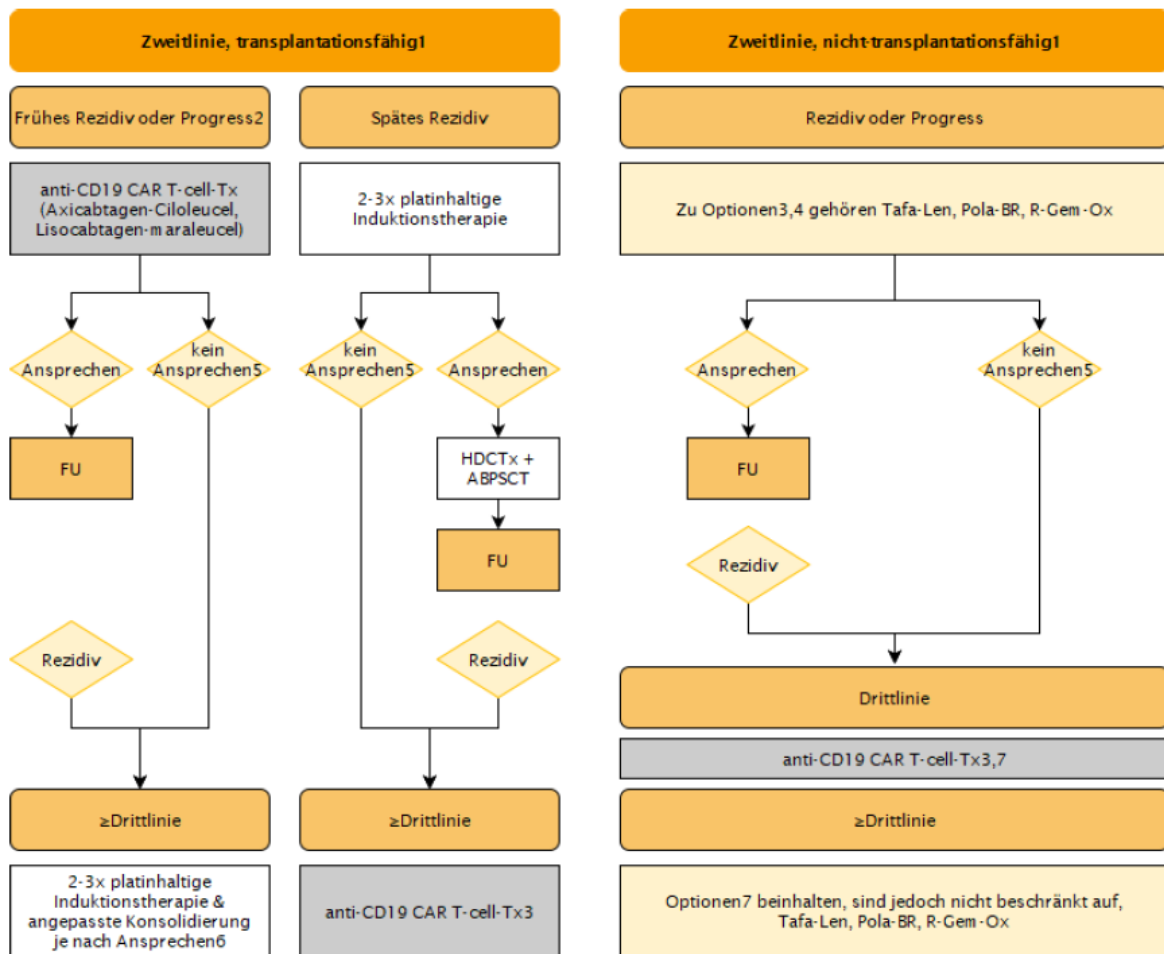


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

1 Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT (Hochdosis-Chemotherapie) festzustellen. Die mit HDCT assoziierte Mortalität kann mit HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) festgestellt werden.

2 Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.

3 Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist bei Festlegung der Indikation notwendig. Der Einsatz von verschiedenen CAR T-Zell-Behandlungen hängt vom Zulassungsstatus ab.

4 Bestrahlung.

5 Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.

6 Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.

7 In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.

ABPSCT = autologe periphere Blutstammzelltransplantation; Anti-CD19 CAR T-cell-T = gegen CD19 gerichtete CAR (chimärer Antigenrezeptor) T-Zelltherapie; FU = Follow-up; HDCT = Hochdosis-Chemotherapie; Pola-BR = Polatuzumab vedotin, Bendamustin, Rituximab; R-Gem-Ox = Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; Tafa-Len = Tafasitamab, Lenalidomid

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention soll bei Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.	
	Starker Konsens	
8.13	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und nach erfolgter CAR T- oder nicht durchführbarer CAR T-Zelltherapie soll die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	
8.14	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär kurativer Therapieintention soll bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen die Möglichkeit einer weiteren konventionellen Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden.	
	Starker Konsens	
8.15	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Hochdosistherapie-fähige Patient*innen sollte bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL durch eine konventionelle Immunchemotherapie auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung angeboten werden. CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.	
	Starker Konsens	

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [5]

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management.

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben¹, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Last update: 10.2021.

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards

¹ In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databased used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards

[...] searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation. [...] Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Tabelle 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Recommendations

Salvage therapy and consolidation with stem cell transplantation

Offer salvage therapy with multi-agent immunochemotherapy to people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are fit enough to tolerate intensive therapy:

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.

- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

Offer consolidation with autologous stem cell transplantation to people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy) who are fit enough for transplantation.

Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy):

- that relapses after autologous stem cell transplantation or
- in whom stem cell harvesting is not possible.

Quality of the evidence

The quality of the evidence was moderate to very low using GRADE.

Evidence comparing transplantation to non-transplantation strategies was lacking. The randomised trials involving autologous transplantation compared different salvage chemotherapy regimens. Only non comparative studies were available for allogeneic transplantation. This limited the strength of the recommendation that the Guideline Committee (GC) were able to make about allogeneic transplantation.

Trade-off between clinical benefits and harms

The GC considered that the recommendation to offer salvage therapy and consolidation with autologous transplantation would prolong overall survival. Evidence from trials comparing different salvage chemotherapies followed by autologous stem cell transplant indicated overall survival of around 40% and event free survival around 30%.

The use of high dose therapy with autologous transplantation however is associated with toxicity including late effects and in some cases treatment related mortality.

The GC considered that the increased overall survival outweighed the harms due to acute and late effects.

The recommendation to consider salvage therapy R-GDP instead of R-DHAP, has the potential to reduce treatment related toxicity without adversely affecting overall survival. This recommendation was informed by a randomised trial which indicated R-GDP was as effective as R-DHAP with similar overall and event free survival, but with fewer serious adverse events (47% versus 60%).

Evidence about allogeneic stem cell transplant indicated overall survival of around 40% at five years with similar rates of acute and chronic graft versus host disease.

4.4.3.1 Clinical evidence

Evidence came from three randomised controlled trials, three retrospective cohort studies and four retrospective case series.

4.4.3.1.1 R-BEAM followed by ASCT versus B-BEAM followed by ASCT

Low quality evidence from one study of 224 patients reported that overall rate of grade 3-5 non-haematologic toxicities and grade 3-5 mucositis, but not other individual grade 3-5 non-haematologic toxicities, overall survival, progression-free survival, and treatment-related mortality were significantly lower in R-BEAM than B-BEAM (HRs not reported [BMT CTN 0401]).

4.4.3.1.2 R-ICE followed by ASCT versus R-DHAP followed by ASCT

One study (CORAL) with 477 patients provided moderate quality evidence that overall survival, progression-free survival, and event-free survival did not differ significantly between R-ICE and R-DHAP (HRs not reported).

4.4.3.1.3 (R-)GDP followed by ASCT versus (R-)DHAP followed by ASCT

One study with 619 patients (NCIC-CTG LY-12) provided low quality evidence that quality of life was significantly better or similar in (R-)GDP compared to (R-)DHAP and grade 3-4 nausea, febrile neutropenia and overall occurred significantly less in (R-)GDP than in (R-)DHAP, but the treatment groups did not differ in other individual grade 3-4 adverse events, overall survival, overall survival after transplantation, event-free survival, event-free survival after transplantation, overall response rate and rate of ASCT transplantation (HRs not reported),

4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy

Low quality evidence from an indirect comparison of two randomised trials (CORAL and NCIC-CTG LY.12) suggested uncertainty about whether outcomes are better with R-GDP than with RICE.

4.4.3.1.5 R(if CD+)-ICE followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-DHAP followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-GDP followed by ASCT (if < 66 years and response)

Very low quality evidence from one study with 113 patients (Kusano et al, 2014) reported median second progression-free survival was longer in (R-)ICE than in two other two treatment groups combined and in (R-)ICE compared to (R-)DHAP alone, but not to (R-)GDP alone. There was significantly more grade 3-4 renal dysfunction with (R-)DHAP than in other two treatment groups, but the three treatment groups did not differ in overall or complete response, overall survival ((R-)ICE versus the other two treatment groups combined), median time from first progression to second progression or last follow up, and grade 3-4 haematological side effects (HRs not reported).

4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

Oh et al (2015) provided very low quality evidence that median time to progression was significantly longer in R-MICE than R-DICEP (HR not reported; n = 38).

4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

Very low quality evidence from one study with 65 patients (Zhang et al, 2011) suggest that neutrocytopenia and gastrointestinal tract reactions occurred significantly more in RICE than R-GemOx (HR not reported).

4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

Very low quality evidence about outcomes following allogeneic transplantation came from 4 retrospective case series (Avivi et al, 2014; Rigacci et al, 2012; Sirvent et al, 2010 and van Kampen et al, 2011) including 807 patients. Overall survival at five years after allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) ranged from 34% to 43% and five year progression free survival ranged from 30% to 37%. The rates of non-relapse mortality ranged from 28% to 38%, rates of acute graft-versus-host disease ranged from 32% to 51% and rates of chronic graft-versus-host disease ranged from 35% to 42%.

Referenzen:

Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2014;49(5):671-678.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Blood* 2012;120(21):745.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-3496.

Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Coral final report. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 4):iv107.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;v 27(no. 15_suppl):8509.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch DC, Trněný M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2012;28(27):4184-4190.

Kusano Y, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Tadahiro G, Nitta H, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) was the best salvage regimen in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Blood* 2014;124(21):5432.

Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: an instrumental variable analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56:1756-1762.

Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.

Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.

van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10): 1342-1348.

Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(13): 1662-1668.

Zhang H, Wang H, Fu K, Hou Y, Li W, Zhou S, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2011;38(18):1107-1110.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 11.07.2024

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	(diffuse NEXT large NEXT b-cell NEXT lymphoma*):ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	{OR #1-#5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR "small cleaved cell") AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	{OR #7-#8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	[mh "Lymphoma, B-Cell"]
13	((b-cell OR bcell OR "double-hit" OR Burkitt) AND lymphoma*):ti,ab,kw
14	(BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBL):ti,ab,kw
15	{OR #6, #9-#14}
16	#15 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 11.07.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]

#	Suchfrage
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 11.07.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Lymphoma, B-Cell"[mh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]

#	Suchfrage
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
14	((#13) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur für DLBCL, abgeschlossen am 17.07.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

1. **(DKG) LODK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
2. **(DKG) LODK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
3. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
4. **Gagelmann N, Bishop M, Ayuk F, Bethge W, Glass B, Sureda A, et al.** Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant Cell Ther 2024;30(6):584 e581-584 e513.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.07.2024]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
6. **Oluwole OO, Neelapu SS, Ray MD, Limbrick-Oldfield EH, Wade SW, Kanters S, et al.** Network meta-analysis of CAR T-Cell therapy for the treatment of 3L+ R/R LBCL after using published comparative studies. Expert Rev Anticancer Ther 2024;24(6):457-465.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: **2024-B-225-z**

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum	8. November 2024

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) gehört zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Die Heilungsrate der aggressiven B-Zell-Lymphome liegt bei 60 - 70%. Die Therapieempfehlungen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL ändern sich derzeit kontinuierlich [1, 2]. Grund sind Änderungen in den vorhergehenden Therapielinien und Neuzulassungen. Aktueller Standard beim rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei und mehr systemischen Behandlungslinien ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Therapie-steuernde Kriterien sind - Allgemeinzustand (CAR-T-fähig?) - Ansprechen auf die Erstlinientherapie (frühes Rezidiv? Refraktärität) - ggf. Verfügbarkeit eines Spenders für die allogene Stammzelltransplantation. Zu den therapeutischen Optionen gehören - CAR-T-Zellen, wenn nicht vorher eingesetzt - Bispezifische Antikörper - Allogene Stammzelltransplantation - Polatuzumab Vedotin, wenn nicht vorher eingesetzt - Loncastuximab

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid
- Immunchemotherapie einschl. Bendamustin / Rituximab
- Best Supportive Care

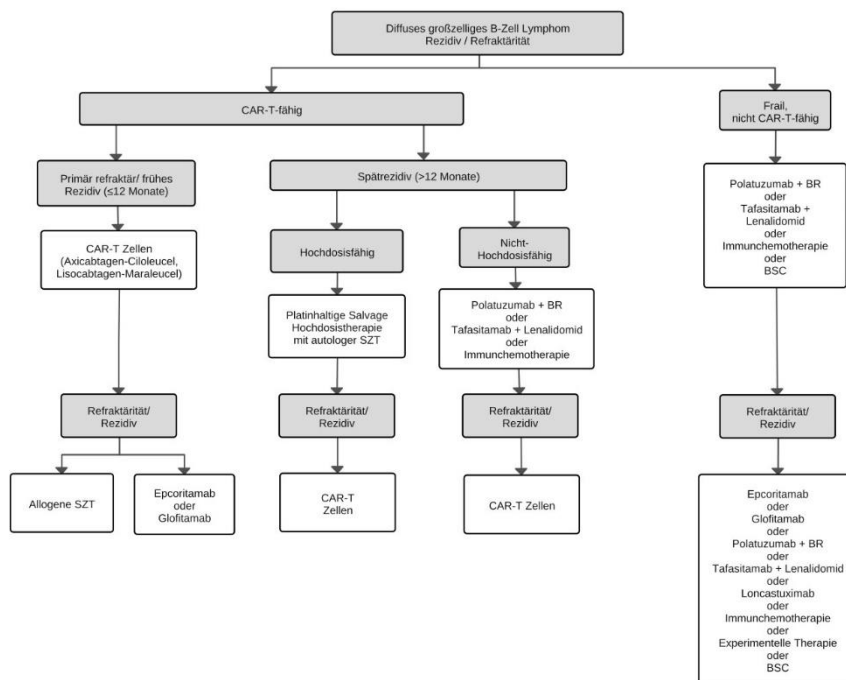
Stand des Wissens

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen, ggf. in Kombination mit Polatuzumab Vedotin. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich [1, 2].

Standard im Rezidiv oder bei Refraktärität nach einer Zweitlinientherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie und Patientenwunsch. Ein Algorithmus ist in der Abbildung dargestellt [1].

Rezidivtherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (erstes und nachfolgende Rezidive)



Legende:

BSC: best supportive care.

Die Beschreibung der Therapieprotokolle findet sich im zugehörigen Dokument „Medikamentöse Tumorthherapie“

Aktuell sind von der EMA (European Medicines Agency) die drei CAR T-Zell-Produkte Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel für Pat. mit mindestens zwei Vortherapien

zugelassen [3, 4, 5]. Die Indikation besteht entsprechend den Zulassungsstudien für Pat. mit einem rezidierten/refraktären diffusen großzelligen B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten follikulären Lymphom. Bei Pat. im zweiten Rezidiv sollte entsprechend immer die Möglichkeit einer Behandlung mit CAR T-Zellen geprüft werden.

Eine CAR T-Zell-Therapie sollte auch älteren, ggf. komorbiden Pat. angeboten werden. Die Fähigkeit zur CAR T-Zell-Therapie sollte kontext- und produktspezifisch evaluiert werden. „Real-World-Analysen“ für den Einsatz aller drei zugelassenen CAR T-Zell-Produkte in der dritten und höheren Therapielinie zeigen keinen negativen Einfluss des Alters auf den Therapieerfolg einer CAR T-Zell-Therapie, so dass generell keine obere Altersgrenze für den Einsatz einer CAR T-Zell-Therapie angegeben werden kann [6].

Hinsichtlich der Komorbiditäten sind für Axicabtagen-Ciloleucel signifikante negative Einflüsse von moderaten bis schweren renalen, kardialen und hepatischen Komorbiditäten beschrieben, die bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden müssen. Da in kleineren Patientenserien und prospektiven Studien erfolgreiche Einsätze bei entsprechenden Vorerkrankungen berichtet werden und meist keine gesicherten weniger toxischen Therapiemodalitäten mit gesichertem kurativem Potential existieren, sollte allerdings keine absolute Kontraindikation gegen den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel formuliert werden.

Interstudienvergleiche und die existierenden „Real-World-Analysen“ zeigen für die Substanzen Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel eine insgesamt geringere Toxizität im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Diese resultierten in einer niedrigen Inzidenz Nicht-Lymphom-bezogener Mortalität (Axi-Cel 7,4%, Liso-Cel 3,8%, Tisa-Cel 3,6%) und Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung [7]. Für Tisagenlecleucel findet sich in einer Analyse von 1159 Pat. keine negative Assoziation von Komorbiditäten mit den Überlebensdaten [8]. Der Einsatz dieser beiden CAR T-Zell-Produkte in ihren jeweiligen Zulassungsgebieten ist daher auch bei Vorliegen von Komorbiditäten wegen des Fehlens weniger toxischer Alternativen mit gesichertem kurativem Potential möglich. Die Mehrzahl der Pat. sollte daher eine Therapie mit einem der zugelassenen CAR T-Produkte erhalten, sofern CAR T nicht bereits in der zweiten Therapielinie verwendet wurden.

Ab dem zweiten Rezidiv sind weiterhin die beiden bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab mögliche therapeutische Optionen. In der Regel sollten sie nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie eingesetzt werden. Beide Antikörper induzieren ab dem zweiten Rezidiv Ansprechraten zwischen ca. 50 bis 60%, wobei insbesondere Pat., die eine komplette Remission erreichen, langfristig krankheitsfrei bleiben [9, 10]. In der Applikation, Therapiedauer und bzgl. ihrer Struktur (Epcoritamab, 1xCD20 Bindungsstelle, Glofitamab, 2xCD20 Bindungsstelle) unterscheiden sich die beiden bispezifischen Antikörper. Epcoritamab wird als eine zeitlich nicht limitierte subkutane Gabe bis zum Progress oder bis zum Auftreten von nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen appliziert, während Glofitamab intravenös für 12 Zyklen gegeben wird. Wie hoch das kurative Potential von Epcoritamab und Glofitamab ist, kann derzeit noch nicht abgeschätzt werden.

Eine weitere therapeutische Option für Pat. nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie kann bei dafür geeigneten Pat. eine allogene Stammzelltransplantation sein, abhängig vom Remissionsstatus vor Stammzelltransplantation. Retrospektive Analysen zeigen in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor Transplantation längerfristige Remissionen zwischen 20 und 60% der Pat. in der dritten Therapielinie und auch nach Versagen einer CART-Therapie. Kann nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie z.B. mit einem bispezifischen Antikörper keine komplette metabolische Vollremission erzielt werden, sollte die Möglichkeit zur allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden [12].

Darüber hinaus steht therapeutisch ab dem zweiten Rezidiv das Anti-CD19-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab-Tesirine zur Verfügung [12]. Auf eine Behandlung mit Loncastuximab-

Tesirine sprechen ca. 50% der Pat. mit mehrfach vorbehandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom an. Die bisherigen Daten lassen keinen definierbaren Anteil von Pat. mit Langzeitremissionen erkennen.

Eine weitere zugelassene Therapieoption stellt die Gabe von Tafasitamab und Lenalidomid als zeitlich unbegrenzte Therapie bis zum weiteren Progress dar. In der Zulassungsstudie waren Pat. mit primär refraktärer Erkrankung ausgeschlossen und Pat. mit refraktärer Erkrankung in weiteren Therapielinien unterrepräsentiert. Für das in die Zulassungsstudie eingeschlossene Kollektiv von Pat. mit begrenzter Dynamik der Erkrankung zeigen sich gute Daten für das krankheitsfreie und Gesamtüberleben [13]. RWE-Daten zeigen, dass Pat. mit einem ungünstigeren Krankheitsprofil als die der Zulassungsstudie behandelten Pat. kaum von der Therapie profitieren.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind dargestellt.

Referenzliste

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544. [DOI:10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)
4. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 2017; 377:2545-2554. [DOI:10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
5. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396:839-852. [DOI:10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0)
6. Dreger P, Corradini P, Gribben JG, et al. CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. Lancet Haematol. 2023;10:e1006-e1015. [DOI:10.1016/S2352-3026\(23\)00307-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00307-1)
7. Westin JR, Kersten MJ, Salles G, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. Am J Hematol 2021; 96:1295-1312. [DOI:10.1002/ajh.26301](https://doi.org/10.1002/ajh.26301)

8. Landsburg DJ, Frigault M, Heim M et al. Real-World Outcomes for Patients with Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Treated with Commercial Tisagenlecleucel: Subgroup Analyses from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry, Blood, 2022, 140 Suppl. 1, S1584-1587.
9. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023; 41:2238-2247. [DOI:10.1200/JCO.22.01725](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725)
10. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 387:2220-2231. [DOI:10.1056/NEJMoa2206913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913)
11. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol 2011; 29:1342-1348. [DOI:10.1200/JCO.2010.30.2596](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2596)
12. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021; 22:790-800. [DOI:10.1016/S1470-2045\(21\)00139-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00139-X)
13. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2020; 21:978-988. [DOI:10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4)

Abteilung Fachberatung Medizin

Studienrecherche zum Auftrag: 2022-AbD-004 (Loncastuximab tesirine)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 04. Mai 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Sachverhalt	4
2 Informationsbeschaffung	5
3 Ergebnisse.....	6
4 Zusammenfassung.....	15
Referenzen	16
Studienregisterrecherchen.....	17

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Studien aus der Studienregistersuche.....	7
Tabelle 2:	Charakterisierung der Publikationen zu den identifizierten Studien	14

Abkürzungsverzeichnis

ADL Score	Activities of Daily Living
AE	Adverse event
autoSCT	Autologe Stammzelltransplantation
CV	Cardiovaskulär
CR	Complete Remission
CTIS	Clinical Trials Information System
DLBCL	Diffuse Large B-cell Lymphoma
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EPI	Elderly Prognostic Index
GVHD	Graft Versus Host Disease
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HRQoL	Health related quality of Life
IADL Score	Instrumental Activities of Daily Living
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry
LONCA-R	Loncastuximab Tesirine + Rituximab
LONCA-T	Loncastuximab Tesirine
OS	Overall Survival
R-GemOx	Rituximab Gemcitabine Oxaliplatin
PDMS	Peabody Developmental Motor Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Remission
Q2W	every two weeks
Q3W	every three weeks
SAE	Serious adverse events
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organization

1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff Loncastuximab tesirine (Synonyme: u.a. ADCT-402, Lonca-T, ZYNLONTA) durchgeführt. Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf die Behandlung des Diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bei Erwachsenen.

2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trial Information System (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Die Recherche wurde am 31.03.2022 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Studienregisterrecherchen bewertet. Die Recherche ergab 32 Primärstudien und zugehörige Publikationen. Im ersten Screening wurde auf Basis von Titel und Abstract, sofern vorhanden, nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp geprüft, nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte, sofern vorhanden, gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Studien dargestellt. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien ist unter Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

3 Ergebnisse

In den Tabellen 1 und 2 sind die Ergebnisse aus den Registerrecherchen dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den im Rahmen der Suche identifizierten Studien, während in Tabelle 2 Ergebnisse zu den entsprechenden Publikationen dieser Studien dargestellt sind.

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
ADCT-402-001 [6]. <i>[NCT05222438]</i> Trial of Loncastuximab Tesirine in High Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma Post Transplant <i>[noch nicht rekrutierend; 03.02.2022]</i>	<u>Studiendesign:</u> Monozentrische, einarmige, unverblindete Phase II Studie in den Vereinigten Staaten mit einer geplanten Laufzeit von 2 Jahren Geplante Fallzahl: n=36	Refraktäre DLBCL mit Hoch-Risiko Veranlagung nach einer autoSCT Einschluss, wenn komplettes Ansprechen bei vorheriger Therapie nicht erreicht werden konnte Ausschluss, wenn CV Funktion instabil ist, Historie in Leber-, Lungenerkrankung vorliegt	<u>Intervention:</u> Loncastuximab tesirine nach autoSCT als Erhaltungstherapie <u>Kontrolle:</u> Keine <u>Dosierung:</u> 150 µg/kg at Q3W for the first two cycles followed by 75 µg/kg at Q3W for the remaining three cycles day 30 and 60 following autoSCT and will receive a total of 6 months of therapy (8 cycles).	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Weitere Endpunkte:</u> Safety	Geplanter Studienbeginn: Februar 2022 Primärer Datenschnitt (geplant): 31.12.2024 Studienende (geplant): 31.12.2024	nein

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
LOTIS-9 [3]. <i>[NCT05144009]</i> A Study of Loncastuximab Tesirine and Rituximab (Lonca-R) in Previously Untreated Unfit/Frail Participants With Diffuse Large B- cell Lymphoma <i>[rekrutierend, 25.04.2022]</i>	Unklar ob mono- oder multizentrische Phase II Studie. Nicht randomisiert. Geplante Laufzeit von 8 Jahren. Geschätzte Fallzahl: n=80	Unfitte (Kohorte A) und gebrechliche (Kohorte B) Patientinnen und Patienten <u>Einschluss Kohorte A:</u> • ≥80 Jahre alt • ADL Score von 6 • IADL Score von 8 <u>Einschluss Kohorte B:</u> • ≥80 Jahre alt • ADL Score <6 • IADL Score <8 Personen ≥65 Jahre mit CV Komorbiditäten ebenfalls eingeschlossen werden <u>Relevante</u> <u>Ausschlusskriterien</u> • Ausschluss, wenn bestimmte	<u>Intervention</u> Kohorte A: 3 Zyklen Loncar-R Wenn CR erreicht, wird ein weiterer Behandlungszyklus durchgeführt Wenn PR erreicht, werden drei weitere Behandlungszyklen durchgeführt <u>Kontrolle:</u> Keine <u>Dosierung Kohorte</u> <u>A:</u> Rituximab 375 mg/m ² an Tag 1 von Zyklus 1 und Lonca T 150 µg/kg an Tag 1. Für Zyklus 2 die	Primärer Endpunkt: Komplette Ansprechrate Kohorte B: Anteil der Teilnehmenden, die 4 Behandlungszyk- len absolvieren Sekundäre Endpunkte: Überleben nach 3 Jahren	Studienbeginn: 31.03.2022 Primärer Datenschnitt (geplant): 17.03.2025 Studienende (geplant): 18.02.2030	nein

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		Erkrankungen (z.B. HIV) vorliegen • Low Risk (0-1) auf dem Elderly Prognostic Index (EPI) • Aktive sekundäre Malignitäten	gleiche Dosierung wie bei Zyklus 1, allerdings darf 1400 mg/dosis Rituximab verwendet werden. Für Zyklus 3 wird Lonca-R mit Rituximab 375 mg/m² und Lonca-T 75 µg/kg an Tag 1 appliziert <u>Dosierung Kohorte 2</u> Rituximab 375 mg/m² an Tag 1 von Zyklus 1 und Lonca T 150 µg/kg an Tag 1. Für Zyklus 2 die gleiche Dosierung wie bei Zyklus 1, allerdings darf 1400 mg/dosis Rituximab verwendet werden. Für Zyklus 3 wird			

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
			Lonca-R mit Rituximab 375 mg/m ² und Lonca-T 75 µg/kg an Tag 1 appliziert			
LOTIS-5 [2,4]. [NCT04384484] A Phase 3 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Combined With Rituximab Versus Immunochemo- therapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B- Cell Lymphoma (DLBCL)	Eine multizentrische randomisierte Open- Label Phase 3 Studie Dauer: 8 Jahre Ort: USA und mehreren Zentren in Europa, insgesamt 47 Studienzentren	DLBCL Patientinnen und Patienten <u>Einschluss:</u> - DLBCL Diagnose nach WHO Klassifikation - Rückfall nach Ansprechen und keine Stammzelltransplanta- tion möglich <u>Ausschluss:</u> - Aktive sekundäre Malignität - Aktive GVHD	Loncastuximab Tesirine Rituximab Gemcitabine Oxaliplatin Part 1: Lonca-R Part 2: Lonca-R <u>Dosierung</u> <u>Intervention</u> 150 µg/kg + rituximab 375 mg/m ² every Q3W for 2 cycles, then loncastuximab tesirine 75 µg/kg +	Primärer Endpunkt: PFS Sekundärer Endpunkt: u.a. OS	Studienbeginn: 16.09.2020 Primärer Datenschnitt (geplant): 30.06.2025 Studienende (geplant): 30.06.2025	nein

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
[Rekrutierend; 12.04.2022]		• Aktive Autoimmunerkrankung • Autologe oder Allogene Transplantation innerhalb eines bestimmten Zeitraums • CV Komorbiditäten	rituximab 375 mg/m² Q3W for up to 6 additional cycles. <u>Vergleichsgruppe:</u> R-GemOx <u>Dosierung Kontrolle</u> 8 cycles, where 1 Cycle is 2 weeks. R-GemOx will be administered via an intravenous infusion of rituximab 375 mg/ m² + gemcitabine 1000 mg/ m² + oxaliplatin 100 mg/m² every 2 weeks (Q2W) for up to 8 cycles.			

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
LOTIS-2, ADC-402-201 [1,5] <i>[NCT03589469]</i> A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) <i>(Aktiv, nicht rekrutierend; 29.07.2021)</i>	Multizentrische einarmige Open-Label Phase 2 Studie	DLBCL Patientinnen und Patienten, Recurrent oder Relapsed <u>Einschluss:</u> - DLBCL Diagnose nach WHO Klassifikation - Rückfall nach Ansprechen - mindestens zwei vorherige Behandlungsregime <u>Ausschluss:</u> - Aktive sekundäre Malignität - Aktive GVHD - Aktive Autoimmunerkrankung	Loncastuximab tesirine over 30 minutes on Day 1 of each cycle (every 3 weeks) at a dose of 150 µg/kg Q3W for 2 cycles, then 75 µg/kg Q3W for subsequent cycles for up to one year or until disease progression, unacceptable toxicity, or other discontinuation criteria, whichever occurs first.	primärer Endpunkt: Gesamtansprechrate Weitere Endpunkte: Gesamtüberleben Lebensqualität	Studienbeginn: 01.08.2020 Primäre Datenauswertung 24.05.2020 Geplantes Studienende: 27.01.2023	ja

Studie/Status	Studiendesign/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		Autologe oder Allogene Transplantation innerhalb eines bestimmten Zeitraums				

Tabelle 2: Charakterisierung der Publikationen zu den identifizierten Studien

Publikation	Design/Dauer/ Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	Ergebnis
Spira A et al., 200 [7]. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NCT03589469)	Siehe LOTIS-2	• Patientinnen und Patienten mit DLBCL nicht spezifiziert: 87,6% • High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and / or BCL6 rearrangements: 7,6% • Primary mediastinal large B-cell lymphoma: 4,8% • Baseline PRO Score und mindestens eine weitere Beobachtung war vorhanden für 130 Patientinnen und Patienten • Rücklaufquote bei EQ-5D-5L bei $\geq 92\%$	Siehe LOTIS-2	• EQ VAS	• Mittelwert EQ VAS Score zu Baseline (Standardabweichung): 71,4 (19,1) • Präspezifizierte MID: 7 Punkte • MID wurde in Behandlungszyklus 8 von 13 erreicht • Adjustierte Verbesserung des EQ VAS pro Behandlungszyklus: 0.65 Punkte pro Zyklus (95% KI: 0,26-1,04; p=0,003) • Adjustierte Mittelwertsdifferenz von Baseline von 5.00 Punkten (95% KI: 1,7-8,25; p=0.03) zu Behandlungszyklus 9

4 Zusammenfassung

Es wurden vier Studien und eine relevante Publikation für Loncastuximab Tesirine zur Behandlung des DLBCL identifiziert.

In zwei von vier Studien (NCT03589469, NCT05222438) wird Loncastuximab Tesirine als Monotherapie untersucht. Zwei weiteren Studien untersuchen Loncastuximab Tesirine in Kombination mit Rituximab (NCT05144009, NCT04384484). Im April 2022 wurde eine Phase III Studie in der Kombination mit Rituximab (LOTIS-5) initiiert. Als Vergleichsintervention wird Rituximab + Gemcitabine + Oxaliplatin verwendet. Erste Daten werden für Juni 2025 erwartet. In einer im März 2022 initiierten open-label Phase II (LOTIS-9) werden ebenfalls Ergebnisse für 2025 erwartet.

Die Patientenpopulationen zwischen den Studien sind vergleichbar, weisen jedoch Unterschiede auf. So werden in der Studie ADCT-402-001 Patientinnen und Patienten mit einer Hoch-Risiko Veranlagung nach einer autoSCT untersucht, während in der LOTIS-5 Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen keine Stammzelltransplantation mehr möglich ist. Die Studie LOTIS-9 schließt Patientinnen und Patienten ein, die nach einem präspezifizierten (i)ADL-Score Verfahren als entweder Unfit (Kohorte A) oder gebrechlich (Kohorte B) definiert werden. In allen Studien werden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die rückfällig nach Ansprechen sind.

Erste Ergebnisse liegen aus der open-label Phase II Studie LOTIS-2 vor. In der Publikation von Spira et al. (2022) wurde u.a. der EQ-5D. Im Bereich der Lebensqualität konnte in der Visuellen Analog Skala (VAS) des EQ-5D eine adjustierte Verbesserung pro Behandlungszyklus um 0.65 Punkte pro Zyklus (95% KI: 0,26-1,04; $p=0,003$) gezeigt werden. Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Referenzen

1. **ADC Therapeutics.** A phase 2 open-label single-arm study to evaluate the efficacy and safety of loncastuximab tesirine in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) [online]. EUCTR2017-004288-004211. In: EUCTR. 2018. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11.
2. **ADC Therapeutics.** A phase 3 randomized study of loncastuximab tesirine combined with rituximab versus immunochemotherapy in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) (LOTIS-5) [online]. EUCTR2020-000241-000214. In: EUCTR. 2021. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000241-14.
3. **ADC Therapeutics.** A study of loncastuximab tesirine and rituximab (lonca-r) in previously untreated unfit/frail participants with diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) [online]. NCT05144009. In: ClinicalTrials.gov. March 9, 2022. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144009>.
4. **ADC Therapeutics.** Study to evaluate loncastuximab tesirine with rituximab versus immunochemotherapy in participants with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma [online]. NCT04384484. In: ClinicalTrials.gov. March 21, 2022. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04384484>.
5. **ADC Therapeutics.** Study to evaluate the efficacy and safety of loncastuximab tesirine in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma [online]. NCT03589469. In: ClinicalTrials.gov. July 29, 2021. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589469>.
6. **Barbara Ann Karmanos Cancer Institute.** Trial of loncastuximab tesirine in high risk diffuse large b-cell lymphoma post transplant [online]. NCT05222438. In: ClinicalTrials.gov. February 3, 2022. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222438>.
7. **Spira A, Zhou X, Chen L, Gnanasakthy A, Wang L, Ungar D, et al.** Health-related quality of life, symptoms, and tolerability of loncastuximab tesirine in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022;22(3):158-168.

Studienregisterrecherchen

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Collaboration

URL: <https://www.cochranelibrary.com>

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie:

#	Suchfrage	Treffer
1	((Loncastuximab AND tesirine) OR "Loncastuximab-tesirine" OR "Loncastuximab-Tesirin-Lpyl" OR ADCT-402 OR Lonca-T OR Lonca OR ZYNLONTA):ti,ab,kw	10

ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health, N=20

URL: <https://clinicaltrials.gov>

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie: ((Loncastuximab AND tesirine) OR "Loncastuximab-tesirine" OR "Loncastuximab-Tesirin-Lpyl" OR ADCT-402 OR Lonca OR Lonca-T OR ZYNLONTA)

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der World Health Organization (WHO), N=18

URL: <https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>

Suchoberfläche: Basic Search

Suchstrategie: Loncastuximab OR ADCT-402 OR Lonca OR Lonca-T OR ZYNLONTA

International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) von BioMedical Center (BMC), N=0

URL: <http://www.isrctn.com>

Suchoberfläche: Basic Search

Suchstrategie: Loncastuximab OR ADCT-402 OR Lonca-T OR ZYNLONTA

EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Union, N=5

URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

Suchoberfläche: Basic Search

Suchstrategie: Loncastuximab OR ADCT-402 OR Lonca-T OR ZYNLONTA

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), N=0

URL: <https://www.drks.de>

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie: ZYNLONTA; Lonca; ADCT-402; Loncastuximab

Clinical Trials Information System (CTIS) der European Medicines Agency (EMA), N=0

URL: <https://euclinicaltrials.eu/de/home>

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie: ZYNLONTA; Lonca; ADCT-402; Loncastuximab

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. A dark blue rectangular box is superimposed on the bar, containing the text 'RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN' in white capital letters.

RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN

Projekt: I23-09

Version: 1.0

Stand: 26.10.2023

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.09.2023

Interne Projektnummer

I23-09

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

Schlagwörter

Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Register, Informationsspeicherung und -Retrieval

Keywords

Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Registries, Information Storage and Retrieval

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simone Heß
- Elke Hausner
- Siw Waffenschmidt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern	4
4.2 Informationsbeschaffung.....	4
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	4
4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	5
4.3 Informationsbewertung.....	5
5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
6 Literatur	9
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung	11
Anhang B Suchstrategien	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	6
Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen.....	7
Tabelle 4: Kurzdarstellung geplanter Indikationsregister / der Register ohne Zentrum in Deutschland	8
Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
DLBCL	Diffuse large B-Cell Lymphoma (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EnCEPP	Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLA	German Lymphoma Alliance
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln in § 35a SGB V ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei neuen Arzneimitteln erforderlich ist, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 Verfahrensordnung des G-BA [3]). Eine systematische Recherche zu Registern im jeweiligen zu prüfenden Indikationsgebiet ergänzt die Informationsbeschaffung, sodass eine möglichst umfassende Grundlage für die Entscheidungsfindung des G-BA hinsichtlich der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung ermöglicht wird.

1-mal pro Monat wählt der G-BA ein Indikationsgebiet für die systematische Recherche zu Registern aus und beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Verantwortung für das Rechercheergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Begriffsdefinition

Ein Register im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich ist ein organisiertes System, in welchem prospektiv standardisiert Beobachtungsdaten zu einer festgelegten Population definiert über eine bestimmte Fragestellung erhoben werden [4-7]. Es können krankheitsbezogene Register oder prozedur- oder produktspezifische Register unterschieden werden [7]. Oftmals wird insbesondere im englischsprachigen Bereich der Begriff „register“ bzw. „registry“ benutzt. Dieser Begriff ist allerdings oftmals irreführend, da beispielsweise auch Studienregister wie ClinicalTrials.gov als „registry“ bzw. „study registry“ bezeichnet werden. Im Folgenden wird zur Klarstellung der Begriff „Indikationsregister“ benutzt. Darunter werden aber beispielsweise auch prozedur- oder produktspezifische Register (z. B. das EBMT Patient Registry) verstanden, die als Quasi-Indikationsregister (durch Öffnung für alle Prozeduren) unter den Indikationsregistern zu subsummieren sind. Falls aber beispielsweise keine geeigneten Register in einer bestimmten Indikation gefunden werden, können in Ausnahmefällen aber auch reine prozedur- oder produktspezifische Register aufgeführt werden.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Durchführung und Aufarbeitung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) bei Erwachsenen.

3 Projektverlauf

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) hat der G-BA am 26.09.2023 das IQWiG mit einer systematischen Recherche zu Registern im Indikationsgebiet DLBCL bei Erwachsenen beauftragt.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde eine Recherche nach Indikationsregistern erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Indikationsregister erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

Einschlusskriterien	
E1	Indikationsregister dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit der relevanten Indikation
E2	Indikationsregister enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland
E3	Es sind bereits Patientinnen und Patienten in das Indikationsregister eingeschlossen und es ist noch nicht beendet.

Register, die international angelegt sind, aber noch kein Zentrum in Deutschland eingeschlossen haben sowie geplante Patientenregister, werden genannt und ggf. knapp skizziert.

In erster Linie werden Methodendokumente dargestellt, die inhaltlich das Indikationsregister beschreiben. Übersichtsartikel wurden hinsichtlich Patientenregister gesichtet, aber nicht aufgeführt.

4.2 Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung geeigneter Indikationsregister sowie Informationen zu Indikationsregistern wurde eine systematische Recherche in den nachfolgenden Informationsquellen durchgeführt.

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

- bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
- Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
 - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
 - Orphanet

- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung

Die Rechercheergebnisse aus den berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person gesichtet. Die identifizierten Dokumente wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Darstellung der Indikationsregister notwendigen Informationen wurden aus den eingeschlossenen Dokumenten in standardisierte Tabellen extrahiert.

In diesen Tabellen werden sowohl die identifizierten Indikationsregister mit den zugehörigen Dokumenten als auch deren Charakterisierung dargestellt.

5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Suche wurden insgesamt 2 Indikationsregister identifiziert (Tabelle 2). Es liegt 1 Register vor, welches die Einschlusskriterien erfüllt. Die Charakterisierung des Registers findet sich in Tabelle 3. Zudem wurde 1 geplantes Indikationsregister identifiziert. Dieses wird in Tabelle 4 dargestellt.

Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister [8-12], die die Einschlusskriterien erfüllen. Diese Register werden nicht gesondert dargestellt, da sie bereits aus der Bearbeitung von anderen onkologischen Indikationen bekannt sind.

Die Dokumentation der Informationsbeschaffung sowie die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern finden sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen			
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	nein	ja [13]	ja
Geplante Indikationsregister / Register ohne Zentrum in Deutschland			
GLA-Register	nein	nein	ja [14]
GLA: German Lymphoma Alliance			

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen^a

Name	RUBIN
URL	k. A.
Art des Registers	nationale, prospektive, longitudinale, multizentrische Registerplattform
initiiert bzw. betrieben von	iOMEDICO AG
Sponsor	iOMEDICO AG
Population	Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit CLL, DLBCL, FL MCL, MZoL, Waldenström's Makroglobulinämie
Registerprotokoll	unveröffentlichtes Protokoll
Fragestellungen	zu den Fragestellungen gehören u. a. ▪ Behandlungsstrategien in der Praxis beschreiben ▪ Patienten- und Krankheitscharakteristika beschreiben ▪ die Wirksamkeit von systemischen Therapien beurteilen
Patientenzahlen	geplante Studienteilnehmeranzahl insgesamt: 2950, für das DLBCL: 600; Follow-up für 2415 Teilnehmende des TLN-Registers
Umfang	bis zu 200 Studienorte an Kliniken und bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten in Deutschland
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	Start mit CLL-Patientinnen und Patienten im Oktober 2023, geplanter Start für Patientinnen und Patienten mit DLBCL: 2024
Laufzeit	geplant: 5 Jahre nach Rekrutierung der letzten Patientin / des letzten Patienten
Anmerkungen	Das Register ist die Fortsetzung des 2019 abgeschlossenen TLN-Registers.
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen und aus nicht veröffentlichten Quellen (Expertenbefragungen) k. A.: keine Angabe, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, FL: Follikuläres Lymphom, MCL: Mantelzell-Lymphom, MZoL: Marginalzonenlymphom, TLN-Register: Tumor Registry of Lymphatic Neoplasia	

Tabelle 4: Kurzdarstellung geplanter Indikationsregister / der Register ohne Zentrum in Deutschland^a

Name	GLA-Register
URL	https://www.german-lymphoma-alliance.de/Register.html
Art des Registers	k. A.
initiiert bzw. betrieben von	German Lymphoma Alliance
Population	Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten malignem Lymphom unabhängig von der Behandlungslinie
Umfang	k. A.
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	Ende 2023 (geplant)
Anmerkungen	Unter dem Dach des neuen GLA-Registers werden sowohl die Daten bestehender Register eingebunden, als auch die Möglichkeit geschaffen, zukünftig weitere Entitäten zu erfassen, die bisher nicht abgebildet werden, darunter fällt auch das DLBCL.
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen und aus nicht veröffentlichten Quellen (Expertenbefragungen)	
k. A.: keine Angabe, GLA: German Lymphoma Alliance	

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch; Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [online]. 2020 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf>.
5. European Medicines Agency. Patient registries [online]. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>.
6. Niemeyer A, Semler S, Veit C et al. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf.
7. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B et al. Patientenregister für die Nutzenbewertung; kein Ersatz für randomisierte Studien. Dtsch Arztebl 2017; 114(16): A783–A786.
8. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Klinisches Krebsregister [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
10. Deutscher Bundestag. Verbände begrüßen geplante Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw18-pa-gesundheit-krebsregister-836080>.
11. GKV Spitzenverband. Klinische Krebsregister; Förderung durch die gesetzlichen Krankenkassen [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung_2/klinisches_krebsregister.jsp.

12. Resnischek C, Löffler L, Stader F. Stand der klinischen Krebsregistrierung zum 31.12.2019; Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien [online]. 2020 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/08-2020_Prognos-Gutachten_klinische_Krebsregister.pdf.
13. iOMEDICO. Registry Platform Hematologic Malignancies (RUBIN) - Extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms (RUBIN) [online]. 2023 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06043011>.
14. German Lymphoma Alliance. GLA-Register [online]. [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/website-register.html>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	29.09.2023	Suchbegriff: B-Zell Lymphom, B Cell Lymphoma
Orphanet https://www.orpha.net/	29.09.2023	Suche unter Forschungsprojekte und Register / Biobank: Suchbegriff: „Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom“
EnCEPP http://www.encepp.eu	29.09.2023	Type of resource: data source Suchbegriffe: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, diffuse large B cell lymphoma, DLBCL
IRDiRC https://irdirc.org/	29.09.2023	IRDiRC Recognized Resources: B cell lymphoma
Ausgewählte Websites		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie https://www.dgho.de/	29.09.2023	browsen der Website
Lymphoma Coalition Europe https://lymphomacoalition.org/europe/	29.09.2023	browsen der Website
German Lymphoma Alliance https://www.german-lymphoma-alliance.de	29.09.2023	browsen der Website
European Hematology Association/Lymphoma Group https://ehaweb.org/	28.09.2023	browsen der Website
Google https://www.google.de/	29.09.2023	Suchbegriffe: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom Register, diffuse large B cell lymphoma registry, DLBCL registry

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	29.09.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	29.09.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Deutsches Register Klinischer Studien	29.09.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Expertenbefragung		
Arbeitsgruppe Aggressiver Lymphome der German Lymphoma Alliance	01.04.2022	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
German Lymphoma Alliance e. V. GLA-Geschäftsstelle	28.09.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	28.09.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Ein unveröffentlichtes Protokoll zum Register wurde übermittelt (Stand: September 2023).
DSHNHL Studienzentrale Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin	09.10.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
EnCEPP: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, IRDiRC: International Rare Diseases Research Consortium, DSHNHL: Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome		

Anhang B Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 31, 2022

#	Searches
1	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/
2	*Lymphoma, B-Cell/
3	((b-cell or bcell) adj3 (lymphom* or malignanc*)).ti,ab.
4	((large cell* or lymphoid* or histiocytic* or plasmablastic*) adj3 lymphom*).ti,ab.
5	DLBCL.ti,ab.
6	or/1-5
7	exp Registries/
8	(registry or registries).ti,ab.
9	or/7-8
10	and/6,9
11	remove duplicates from 10
12	11 and 20150101:3000.(dt).
13	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
14	hi.fs. or case report.mp.
15	or/13-14
16	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
17	12 not (15 or 16)

2. MEDLINE-Aktualisierungsrecherche

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 28, 2023

#	Searches
1	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/
2	*Lymphoma, B-Cell/
3	((b-cell or bcell) adj3 (lymphom* or malignanc*)).ti,ab.
4	((large cell* or lymphoid* or histiocytic* or plasmablastic*) adj3 lymphom*).ti,ab.
5	DLBCL.ti,ab.
6	or/1-5
7	*Registries/
8	(registry or registries).ti,ab.

#	Searches
9	or/7-8
10	6 and 9
11	remove duplicates from 10
12	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
13	hi.fs. or case report.mp.
14	or/12-13
15	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
16	11 not (14 or 15)
17	Cochrane database of systematic reviews.jn.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	meta analysis.pt.
20	or/17-19
21	10 and 20
22	16 or 21
23	22 and 20220327:3000.(dt).

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
B Cell Lymphoma [Condition OR Disease], Observational, Patient registries [Study Type]

2. *DRKS*

Anbieter: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie
B Zell AND Register
C83.3 im Feld [Untersuchte Krankheit/Gesundheitsprobleme]