



Zusammenfassende Dokumentation

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

Odronextamab (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 | 16 |
| 2.4. | Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich) | 33 |
| D. | Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen | 45 |
| E. | Anhang der Zusammenfassende Dokumentation | 45 |

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

| Sitzung | Datum | Thema / Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|--|
| AG AbD | 2. November 2023 7. Dezember 2023 5. Januar 2024 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Januar 2024 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 1. Februar 2024 | Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) |
| / | 3. Juni 2024 | Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA |
| / | 4. Juni 2024 | Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF) |
| / | 2. Juli 2024 | Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen |
| AG AbD | 15. Juli 2024 | Auswertung der schriftlichen Beteiligung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. Juli 2024 | Durchführung Fachaustausch |
| AG AbD | 1. August 2024 5. Dezember 2024 20. Januar 2025 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 Odronextamab. 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 Odronextamab enthalten haben.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 1. Februar 2024 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 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 Odronextamab 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 3. Juni 2024 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 Stelle | 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 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | Birkenstr. 67 | 10559 Berlin |
| Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) | Herbert-Lewin-Platz 1 | 10623 Berlin |
| Regeneron GmbH | Pettenkoferstr. 18 | 80336 München |
| Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN) | iOMEDICO AG Ellen-Gottlieb-Straße 19 | 79106 Freiburg |

| Sachverständige Stelle | Straße | Ort |
|---|--|---------------------------|
| German Lymphoma Alliance (GLA) Register | Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie Universitätsmedizin Göttingen, Robert-KochStr. 40 | 37099 Göttingen |
| Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) | Kuno-Fischer-Strasse 8 | 14057 Berlin |
| Bayer Vital GmbH | Kaiser-Wilhelm-Allee 70 | 51368 Leverkusen |
| Janssen-Cilag GmbH | Johnson & Johnson Platz 1 | 41470 Neuss |
| Bristol-Myers Squibb | 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 |
| Swedish Orphan Biovitrum GmbH / ADC Therapeutics | Fraunhoferstr. 9a | 82152 Martinsried |
| 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 |

| Sachverständige Stelle | Straße | Ort |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Takeda Pharma | Byk-Gulden-Str. 2 | 78467 Konstanz |
| 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:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Gal/DoS

Datum:
4. Juni 2024

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
Odronextamab zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), nach mind. 2 Vortherapien**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Odronextamab zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), nach mind. 2 Vortherapien 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 Odronextamab 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

2. Juli 2024

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. 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 „2023-AbD-012_Odronextamab (DLBCL): 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_2023-AbD-012_Odronextamab**
- für die Stellungnahme: **SN_2023-AbD-012_Odronextamab**
- für die Literatur: **Nummerierung_Autor_JJJJ**

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **22. Juli 2024** 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 4. Juni 2024

Mit freundlichen Grüßen

-

-

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 3. Juli 2024 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

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Ga/DoS

Datum:
03. Juli 2024

**Fachaustausch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V
Odronextamab zur Behandlung des rezidivierten 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):

- Odronextamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (r/r DLBCL), nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 22. Juli 2024
um 13 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 - Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist der pharmazeutische Unternehmer Regeneron Pharmaceuticals für Odronexamab (DLBCL), der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann. Bitte teilen Sie uns **bis zum 12. Juli 2024** 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.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.
i. A. Abteilung Arzneimittel

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

| Organisation | Beteiligung | Posteingang |
|--|-------------|-------------|
| Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) | nein | -- |
| Paul - Ehrlich - Institut (PEI) | ja | 25.06.2024 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | nein | -- |
| Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) | nein | -- |
| Plattform der § 65c Register | ja | 02.07.2024 |
| Regeneron Pharmaceuticals | ja | 02.07.2024 |
| Gilead Sciences GmbH | nein | -- |
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | nein | -- |
| Swedish Orphan Biovitrum GmbH | ja | 02.07.2024 |
| Novartis Pharma GmbH | nein | -- |
| Roche Pharma AG | ja | 01.07.2024 |
| Janssen-Cilag GmbH (J&J) | ja | 28.06.2024 |
| Incyte Biosciences Germany GmbH | ja | 01.07.2024 |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | ja | 02.07.2024 |
| Pfizer Pharma GmbH | ja | 02.07.2024 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | ja | 02.07.2024 |
| Menarini Stemline Deutschland GmbH | nein | -- |
| Takeda GmbH | nein | -- |
| BeiGene Germany GmbH | nein | -- |
| AstraZeneca GmbH | nein | -- |
| Bayer Vital GmbH | nein | -- |
| Nektar Therapeutics | nein | -- |
| Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN) | nein | -- |
| German Lymphoma Alliance (GLA) - Register | ja | 02.07.2024 |
| Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) | ja | 02.07.2024 |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) | nein | -- |

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

| Organisation | Name |
|--|--|
| Plattform der § 65c Register | Fr. Dr. Weitmann |
| Regeneron Pharmaceuticals | Fr. Dr. Briswalter Fr. Dr. Rüb Fr. Edmaier-Schroeger Hr. Berkemeier |
| Swedish Orphan Biovitrum GmbH | Fr. Utzmann; Fr. Dr. Kiewning |
| Roche Pharma AG | Fr. Dr. Riplinger Hr. Ladinek |
| Janssen-Cilag GmbH (J&J) | Hr. Brand-Weiner Fr. Dr. Huschens |
| Incyte Biosciences Germany GmbH | Fr. PD Dr. Thoennissen Fr. Dr. Widmer-Andrä |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | Fr. Pedretti Hr. Dr. Bluhmki |
| Pfizer Pharma GmbH | Hr. Dr. Freisberg Hr. Kürschner |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | Fr. Rettelbach Fr. Dr. Pfitzer |
| Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN) | Fr. Dr. Jänicke |
| German Lymphoma Alliance (GLA) - Register | Fr. Prof. Dr. Ohler Hr. Prof. Dr. Heß |
| Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) | Fr. Prof. Dr. Zeißig |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) | Hr. Prof. Dr. Wörmann Fr. Prof. Dr. Weisel |

2.2.3 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Plattform der § 65c Register | | | | | | |
| Fr. Dr. Weitmann | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Regeneron Pharmaceuticals | | | | | | |
| Fr. Dr. Briswalter | ja | nein | nein | nein | nein | ja |

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Fr. Dr. Rüb | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Fr. Dr. Edmaier-Schroeger | ja | ja | nein | nein | nein | ja |
| Hr. Berkemeier | nein | ja | ja | nein | nein | nein |
| Swedish Orphan Biovitrum GmbH | | | | | | |
| Fr. Utzmann | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Fr. Dr. Kiewning | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Roche Pharma AG | | | | | | |
| Fr. Dr. Riplinger | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Hr. Ladinek | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Janssen-Cilag GmbH (J&J) | | | | | | |
| Hr. Brand-Weiner | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Fr. Dr. Huschens | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Incyte Biosciences Germany GmbH | | | | | | |
| Fr. PD Dr. Thoennissen | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Dr. Widmer-Andrä | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | | | | | | |
| Fr. Pedretti | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Hr. Dr. Bluhmki | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Pfizer Pharma GmbH | | | | | | |
| Hr. Dr. Freisberg | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Hr. Kürschner | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Fr. Rettelbach | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Dr. Pfitzer | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN) | | | | | | |
| Fr. Dr. Jänicke | ja | ja | nein | ja | nein | nein |
| German Lymphoma Alliance (GLA) - Register | | | | | | |
| Fr. Prof. Dr. Ohler | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Hr. Prof. Dr. Heß | nein | ja | ja | ja | ja | nein |
| Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) | | | | | | |
| Fr. Prof. Dr. Zeißig | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) | | | | | | |
| Fr. Prof. Dr. Weisel | nein | ja | ja | ja | nein | nein |
| Hr. 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: Odronextamab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 22. Juli 2024
von 13:00 Uhr bis 14:04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron Pharmaceuticals:**

Frau Briswalter

Frau Dr. Rüb

Frau Edmaier-Schroeger

Herr Berkemeier

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

Frau Dr. Weitmann

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 **German Lymphoma Alliance (GLA):**

Frau Dr. Ohler

Herr Prof. Dr. Heß

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V. (ADT):**

Frau Prof. Dr. Zeißig

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Weisel

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

Frau Rettelbach

Frau Dr. Pfitzer

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

Herr Dr. Freisberg

Herr Kürschner

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

Frau Pedretti

Herr Dr. Bluhmki

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Incyte Biosciences Germany GmbH:**

Frau PD Dr. Thoennissen

Frau Widmer-Andrä

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson (vorm. Janssen-Cilag GmbH):**

Herr Brand-Weiner

Frau Dr. Huschens

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

Frau Dr. Riplinger

Herr Ladinek

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**:

Frau Utzmann

Frau Dr. Kiewning

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben jetzt den zweiten Fachaustausch Anwendungsbegleitende Datenerhebung für den heutigen Tag. Wir fahren mit Odronextamab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien fort. Wir haben im Verfahren Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmers Regeneron Pharmaceuticals, der eben schon hier war. Als weitere Beteiligte haben wir wie eben Plattform der § 65 c-Register, RUBIN, die GLA, die Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren, die DGHO und eine Reihe weiterer pharmazeutischer Unternehmen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Regeneron Pharmaceuticals müssten anwesend sein Frau Briswalter, Frau Dr. Rüb, Frau Edmaier-Schroeger und Herr Berkemeier, für die Plattform der § 65 c-Register Frau Dr. Weitmann, für RUBIN Frau Dr. Jänicke, für die German Lymphoma Alliance Frau Dr. Ohler und Herr Professor Dr. Heß, für die Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren Frau Professor Dr. Zeißig, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Weisel, für MSD Sharp & Dohme Frau Rettelbach und Frau Dr. Pfitzer, für Pfizer Pharma Herr Dr. Freisberg und Herr Kürschner, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Herr Dr. Bluhmki, für Incyte Biosciences Germany Frau PD Dr. Thoennissen und Frau Widmer-Andrä, für Johnson & Johnson Herr Brand-Weiner und Frau Dr. Huschens, für Roche Pharma Frau Dr. Riplinger und Herr Ladinek sowie für Swedish Orphan Biovitrum Frau Utzmann und Frau Dr. Kiewning. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst wie eben schon dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer kurzen Einführung, und dann machen wir wieder unsere Fragerunde. Sie machen das wieder, Frau Briswalter?

Frau Briswalter (Regeneron): Ja, sehr gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, auch im zweiten Fachaustausch zu Odronextamab einige einleitenden Worte sagen zu dürfen. Ich glaube, fast alle Teilnehmer waren schon vor der Mittagspause dabei. Auch unser Team hat sich nicht verändert. Frau Dr. Edmaier-Schroeger ist auch im DLBCL für medizinische Fragen zuständig. Frau Dr. Rüb verantwortet das Projekt im Bereich Market Access, und Herr Berkemeier unterstützt uns zu methodischen Themen. Mein Name ist Stéphanie Briswalter, und ich leite den Bereich Market Access bei Regeneron.

Zunächst zur Indikation: Auch für das DLBCL hat Odronextamab am 27. Juni eine positive Opinion für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien erhalten. Ich möchte an dieser Stelle hervorheben, dass die Zulassung ebenso nicht als Orphan Drug erfolgen wird. Ich habe bereits heute Vormittag erwähnt, dass für Odronextamab im OLYMPIA-Programm fünf RCTs mit insgesamt über 2.800 geplanten Patienten laufen und etwa 1.100 davon im DLBCL. Unsere Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet ab der Drittlinie, die ELM-1 und ELM-2, sind jedoch einarmig, und es ist auch richtig, dass in dieser späten Therapiesituation keine RCT geplant ist.

In diesem Anwendungsgebiet ab der Drittlinie sind einarmige Zulassungsstudien durchaus üblich. So war es zum Beispiel auch bei Epcoritamab und Glofitamab. Beide Wirkstoffe wurden in den letzten zwölf Monaten eingeführt, und für beide wurde keine AbD gefordert. Wir verstehen daher grundsätzlich den Wunsch nach belastbarer vergleichender Evidenz für die Nutzenbewertung. Dieser Wunsch lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet aus unserer Sicht jedoch aus zwei wesentlichen Gründen nicht erfüllen:

Erstens gehen wir davon aus, dass die relevanten Confounder in einer nicht-interventionellen Studie hinreichend vollständig erhoben werden können. Zweitens wären durch die Unterteilung in zwei Fragestellungen und weitere zusätzliche methodische Herausforderungen mehr Patienten notwendig, als realistisch tatsächlich eingeschlossen werden könnten.

Zunächst zu Punkt 1: Damit eine AbD realisierbar ist, müssen die relevanten Confounder vollständig verfügbar sein. Das heißt, sie müssen in der Regelversorgung flächendeckend erhoben werden. Ist dies nicht der Fall, können wir es als pharmazeutischer Unternehmer auch nicht in einem Studienprotokoll vorschreiben oder incentivieren. Die AbD würde damit zur klinischen Prüfung werden, womit die GKV-Erstattung entfiel und die AbD nicht mehr anwendungsbegleitend wäre. Wir haben für das DLBCL ebenfalls eine systematische Confounder-Recherche durchgeführt. Auch hier ist in der Literatur eine Reihe von Confoundern erwähnt, von denen uns zumindest nicht bekannt wäre, dass sie bisher in der Regelversorgung flächendeckend erhoben werden.

Ich möchte das Problem gerne an einem zentralen Confounder, dem totalen metabolischen Tumolvolumen, kurz TMTV, illustrieren. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie wurde die herausragende prognostische Bedeutung des TMTV in den letzten Jahren durch zahlreiche Studien belegt. Die Vorhersagekraft des TMTV ist dabei größer als die des internationalen prognostischen Index. Beispielhaft sieht man bei diesem zentralen Confounder jedoch das Problem. Das TMTV wird per PET-CT gemessen. Das wird jedoch nach unserer Kenntnis nur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von der GKV regelhaft erstattet. Wir bräuchten es aber zu Beginn der dritten oder einer späteren Linie. Außerdem wird das TMTV gemäß der S3-Leitlinie aktuell nicht standardisiert erhoben, und je nach Methode unterscheiden sich die gemessenen Volumina. Selbst wenn es also vorliegt, kann es nicht ohne Weiteres zur Adjustierung verwendet werden.

Ähnlich ist es bei weiteren Confoundern. Die Literatur nennt zum Beispiel den ECOG-Status, eine extranodale Beteiligung, Bulky Disease und Knochenmarkinfiltrationen, den molekularen Subtyp und die immunoblastische Zellmorphologie. Auch hier ist die Frage: Wird das in der Regelversorgung flächendeckend zu Beginn der dritten oder späteren Therapielinie erhoben? Dazu werden wir sicher gleich sehr wertvolle Einblicke erhalten können.

Damit zu Punkt 2, der zu geringen Anzahl verfügbarer Patienten: Es ist vorgesehen, die AbD in zwei Fragestellungen zu unterteilen. Für Fragestellung 1 sollen Patienten eingeschlossen werden, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, und in Fragestellung 2, für die sie nicht infrage kommt. Auch wenn diese Unterteilung inhaltlich nachvollziehbar ist, entsteht dadurch ein methodisches Problem. Wir gehen aufgrund der prospektiven Datenerhebung davon aus, dass die Mehrheit der Patienten bei Eintritt in die Drittlinie eingeschlossen würde, entweder in Fragestellung 1 oder 2. Odronextamab würde aber auch in späteren Linien eingesetzt.

In unserer Zulassungsstudie war zum Beispiel die Hälfte der Patienten in der vierten oder in einer späteren Linie. Patienten, die in der Drittlinie dem Kontrollarm zugeordnet werden, können aber bei einer Therapie mit Odronextamab in einer späteren Linie nicht mehr in den Interventionsarm. Das wäre ein Bruch des ITT-Prinzips, und im Ergebnis verlieren wir in erheblichem Ausmaß Interventionspatienten.

In jüngeren AbD-Verfahren wurde für eine adäquate Confounder-Adjustierung wiederholt ein Mindestwert von 100 Patienten herangezogen. Dieser Wert trifft jedoch unseres Erachtens nur zu, wenn sich diese Patienten etwa gleichmäßig auf die Behandlungsarme verteilen. Ist das nicht der Fall, braucht es insgesamt mehr Patienten. Im RUBIN-Register berichtet das IQWiG-Konzept einen Anteil der Drittlinie von 20 Prozent und insgesamt 69 Patienten, die in einem Zeitraum von 15 Jahren dokumentiert wurden. Auf das aus unserer Sicht durchaus ehrgeizige Rekrutierungsziel des GLA-Registers angewendet, käme man auf 300 Patienten ab der dritten Linie über drei Jahre. Diese verteilen sich jedoch auf die beiden Fragestellungen, womit wir von sehr wenigen Patienten im Interventionsarm ausgehen, und zwar aus den geschilderten methodischen Gründen und insbesondere aufgrund der Vielzahl der Therapien im Komparatorarm.

Dazu kommt, dass eine Beschränkung der Versorgungsbefugnis die Patientenzahlen im Interventionsarm durch den zusätzlichen Dokumentationsaufwand bei begrenzten Personalkapazitäten sogar noch weiter reduzieren könnte. Mit Epcoritamab und Glofitamab stehen zwei weitere bispezifische Antikörper zur Verfügung, für die keine Dokumentationsauflagen gelten. Das könnte durchaus Einfluss auf die Therapieentscheidung haben.

Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir verstehen auch hier den Wunsch nach hochwertiger vergleichender Evidenz für die Nutzenbewertung, aus der sich vor allem ein belastbares Ergebnis ableiten lässt. Für uns ist jedoch die zentrale Frage: Kann solche Evidenz realistisch über eine AbD generiert werden? Das ist aus unserer Sicht nicht der Fall. Weder reichen die verfügbaren Patientenzahlen insbesondere im Interventionsarm aus, noch lassen sich die notwendigen Confounder in einer nicht-interventionellen Studie in ausreichendem Maße erheben.

Ich bedanke mich herzlich fürs Zuhören, und wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Briswalter, für diese Einführung. Wir machen es jetzt umgekehrt: Eben haben wir mit den Registern begonnen, jetzt möchte ich mit den Klinikern beginnen. Wir müssen uns zum einen auch wieder über die Frage der realistischen Patientenzahlen unterhalten, ob das machbar ist, dann über die Confounder, das hatten wir eben auch, hier insbesondere TMTV, das Sie ausdrücklich angesprochen hatten, und dann habe ich noch einen dritten Punkt. Seitens des GLA-Registers wurde ausdrücklich auf den Stellenwert von alternativen palliativen Chemotherapien als weitere Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet hingewiesen. Mich würde von den Klinikern interessieren, ob Sie konkretisieren könnten, welche palliativen Chemotherapien im klinischen Versorgungskontext eingesetzt werden und welchen Stellenwert Sie den neuen Therapieoptionen für die Durchführung einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung beimessen. Also: Patientenzahl, Confounder, und was haben wir hier als alternative palliative Chemotherapien, die im Raum stehen? Das wäre der Fragenblock, den wir als erstes behandeln müssen. Wer kann uns dazu etwas sagen? – Als erstes habe ich Herrn Wörmann. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann erst einmal anfangen. Vielleicht muss ich eine kurze Vorbemerkung machen: Confounder finde ich etwas schwierig, muss ich sagen. Ich zitiere einmal Goethe: „Man fühlt die Absicht und man ist verstimmt.“ Jetzt zum Fachlichen: Wir haben grundsätzlich immer eine Sympathie, neue Daten zu erheben. Zu den Punkten, die Sie gerade aufgeführt haben, Herr Hecken, kam bei uns aus der Rückmeldung der DLBCL-Community ein weiterer kritischer Punkt, der die AbD beeinflussen kann: Die Vortherapien ändern sich im Moment so schnell. Konkret bedeutet das, wir haben gelernt, wenn wir CAR-T-Zellen nach vorne ziehen, dann ändert sich der gesamte danach anhängende Algorithmus. Es gibt jetzt die ersten, wohl randomisierten Studienergebnisse zu bispezifischen Antikörpern auch im ersten Rezidiv. Wenn wir die dort einsetzen, ändert sich der Algorithmus im zweiten und späteren Rezidiv.

Das heißt konkret – das war die Rückmeldung bei uns –, wir halten es für sehr schwierig, die AbD zu machen, aber weniger mit den Argumenten von oben, sondern ein Register, das breiter aufgelegt wäre, hätte als einziges eher die Möglichkeit, solche Verschiebungen in den Vortherapien mit Einfluss auf den danach hängenden Therapiebaum besser zu sehen. Konkret bedeutet das: Es könnte sein, dass sich die Indikation während der Laufzeit des Registers so ändert, dass die Grundvoraussetzungen nicht mehr stimmen. Es war die Anregung aus der DLBCL-Gruppe, unbedingt Daten, unbedingt Register, aber breiterflächig aufgelegt, nicht auf eine einzelne Fragestellung, weil es sein könnte, dass die in zwei Jahren nicht mehr aktuell ist, weil sich die Vortherapien geändert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Wir haben an anderer Stelle schon sehr intensiv darüber gesprochen, was man hier machen könnte, um bei der sehr im Fluss befindlichen Therapiekaskade die spezifischen Charakteristika registermäßig randomisiert oder nicht randomisiert, Fragezeichen/Ausrufezeichen zu erfassen. Das aber nur an dieser Stelle.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde das unterstützen, weil Sie genau das sagen. Es ist vielleicht kein Zufall, dass Frau Weisel dabei sein darf, weil wir damit eine ganz ähnliche Diskussion haben, die wir auch schon geführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, genau. Deshalb habe ich es erwähnt, damit Sie sehen, dass ich es verstanden habe. – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Ich mag mich kurz anschließen. Ich bin so etwas wie ein Zwitter für den Inhalt oder auch für das Register. Grundsätzlich zu dem Confounder-Punkt: Ich sehe das ähnlich wie in der Diskussion oben eher unproblematisch. Dem Zweiten stimme ich vollkommen zu, es ist eine sich verändernde Landschaft. Das ist aber letztendlich nicht lösbar. Das werden wir zum Glück die nächsten Jahre häufiger beobachten. Allerdings glaube ich, dass dieser Einzug in die Primärtherapie sicherlich ab heute noch durchaus ein zeitliches Stück entfernt ist. Das wird sicherlich nicht im nächsten oder übernächsten Jahr schon Alltag sein. Das heißt, es gibt hier noch ein gewisses Window of Opportunity.

Wegen der Vergleichstherapien, das haben Sie auch gefragt, wegen der Chemotherapien: Das ist ein breites Portfolio. Im Alltag kommen durchaus auch in der dritten Linie immer noch klassische Therapien zum Einsatz, Gemcitabin/Oxaliplatin, Gemcitabin-Monotherapie, Bendamustin, die eingesetzt werden. Es gibt auch die Antikörper oder die toxintragenden Antikörper, also Polatuzumab und Loncastuximab, die im Prinzip auch Chemotherapien sind, die zum Einsatz kommen können, plus Pixantron, das noch existiert und zugelassen ist.

Ich glaube, wenn man es vollständig abbilden will, ist es sinnvoll, dass man diese Option zulässt. Es ist schwer einzuschätzen. Wir wissen nicht, wie groß der Anteil ist. Aber ich würde die vorab nicht ausschließen, damit man, wenn dann, wenigstens ein vollständiges Bild der Vergleichstherapien erhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu werden aber auch Epcoritamab und Glofitamab gehören.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Das hatten wir hineingeschrieben, die muss man unbedingt dazu erfassen, weil sie schon im Gebrauch sind. Dem Punkt stimme ich zu. Es ist, ich sage einmal, komplex, wenn zwei zugelassen sind, die man einfach so einsetzen kann, und einer, der einem viel Dokumentationsmühe macht. Das ist tatsächlich etwas, was für Zentren, die nicht grundsätzlich dokumentieren, Therapieentscheidungen beeinflussen kann. Das sehe ich auch so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Weisel, haben Sie noch Ergänzungen?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich kann mich nur anschließen, das ist ein sehr komplexes Thema. Die Behandlung oder hinsichtlich der Confounder, gerade auch beim DLBCL, ist

ähnlich, wie wir das immer wieder bei verwandten hämatologischen Erkrankungen diskutieren. Auch die Heterogenität der Patientenpopulation ist sehr bewusst im dritten Rezidiv. Dadurch ist die Entscheidung meistens sehr individuell geprägt, was man dem einzelnen Patienten noch zumuten kann und darf. Es ist sicherlich auch hier herausfordernd, abzubilden.

Aber grundsätzlich sind wir wieder in der Lage, dass wir die einarmigen Phase-II-Studien irgendwo in der Verantwortung und in der täglichen klinischen Verantwortung bewerten und vernünftig beim einzelnen Patienten vorgehen müssen. Man würde sich sicher – ich kann jetzt nichts zitieren, aber wahrscheinlich gibt es auch dazu ein kluges Zitat – wünschen, dass wir zumindest aus diesem täglichen Dilemma, das wir haben, etwas machen und prospektiv etwas daraus lernen können, ohne dass sich das zulasten einer einzelnen Substanz abbildet.

Aber das, was wir hier sehen, zeigt sich im Grunde an vielen Erkrankungen in der Onkologie, dass wir die Erstlinientherapie unglaublich schnell ändern, dass wir die Innovation mit aller Macht nach vorne bringen, aber mit dieser Innovation irgendwie vernünftig umgehen müssen, und dass wir herausgefordert sind, Methoden zu finden, wie wir das im besten Sinne für unsere Patientinnen und Patienten abbilden, aber auch für alle, die beteiligt sind, diese Innovationen umzusetzen. Das ist für mich eine sehr große Herausforderung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – An Patientenzahlen und Confounder mache ich einen Haken, das ist klar. Das gilt auch für TMTV?

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): TMTV in der dritten Linie wird nicht bestimmt. Es ist kein alltagsrelevanter Parameter. Das ist in klinischen Studien. Wir machen keinen PET zu Beginn, das stimmt. Aber das als den Confounder darzustellen, ich meine in der multivariaten Analyse – – Also in der ersten Linie kann man das alles intensiver diskutieren. Ich glaube, in der dritten finde ich das interessant, aber nicht entscheidend

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Heß. Jetzt habe ich noch einmal Herrn Wörmann und Herrn Berkemeier.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will die letzte Aussage nur bestätigen: interessant, nicht relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Herr Berkemeier.

Herr Berkemeier (Regeneron): Vielen Dank für die Aussagen. Ich glaube, genau, das ist wichtig. Wir hatten das in der Leitlinie sehr herausgehoben, systematisch gefunden. Wenn wir AbD methodisch designen, kennen wir die Anforderungen des IQWiG, und da ist genau das entscheidend. Oftmals ist es, wenn es in der Literatur erwähnt wird, in einer AbD zu berücksichtigen. Daher kamen unsere Fragen.

Ich möchte noch eine andere Frage stellen. Sie haben angedeutet, die Therapielandschaft verändert sich, und die bispezifischen Antikörper rücken potenziell weiter nach vorne. Auch für Odronextamab läuft nach dem ersten Rezidiv eine RCT mit der OLYMPIA-4. Die Fragestellung einer AbD kann sich zumindest nach unserem Verständnis leider nur sehr starr auf die heute diskutierte Situation, also auf die Drittlinie, beziehen.

Gleichzeitig, das hat Frau Briswalter erwähnt, sehen wir die methodische Problematik, dass ein relevanter Teil der Patienten nicht im Interventionsarm eingeschlossen werden könnte, wenn eine Therapie in späteren Linien als der Drittlinie erfolgt, Thema ITT-Prinzip, sodass wir an allen Ecken und Enden nicht sehen, dass wir genügend Interventionspatienten durch die Aufteilung in zwei Patientenpopulationen erwarten können, um am Ende, insbesondere vor dem Hintergrund einer ziemlich hohen Anzahl von Confoundern – – Darauf deutet zumindest die Literatur hin. Das hat auch beim G-BA schon eine Rolle gespielt. Ich glaube in der Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel war das ein Thema. Wir sind hier doch sehr skeptisch, dass man am Ende für die Drittlinie und später vor dem Hintergrund dieser verschiedenen Entwicklungen und Rahmenbedingungen wirklich etwas Belastbares für dieses heterogene

Kollektiv im Vergleich Odronextamab gegen alles andere erzeugen kann, was den Anforderungen einer AbD entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Berkemeier. – Ich habe jetzt Frau Hirsch vom IQWiG.

Frau Hirsch: Zu dem Punkt der Confounder-Adjustierung im Bereich der AbD: Wir müssen klar sagen, der erste Pfeiler ist die Literaturrecherche, da gebe ich Ihnen recht, aber man darf niemals die Methodiken beispielsweise von DEX unberücksichtigt lassen. Die Literatur zu einer adäquaten Adjustierung eines Propensity-Scores sagt immer, man muss auch die Struktur der Confounder zueinander, zur Exposition und zum jeweiligen Outcome berücksichtigen. Das bedeutet, das Set, das Sie erst einmal identifizieren, sind potenzielle Confounder. Das, was am Ende hineingeht, entsteht aus der Diskussion mit Experten und der Betrachtung der Struktur der Confounder zueinander. Nur weil Sie viele Confounder in der Literatur finden, bedeutet das noch lange nicht, dass sie dann in den Propensity-Score eingehen müssen. Aber genauso ist es wichtig, dass Sie im Rahmen der Confounderauswahl für den Propensity-Score genau erläutern, wie Sie zu der Struktur und den Confoundern kommen, die Sie hineingeben. Deshalb ist nicht alles, was Sie identifizieren, unbedingt notwendig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hirsch, für diesen Hinweis, den ich unter den Eingangssatz von Herrn Wörmann subsumiere. Man spürt die Absicht und ist verstimmt. – Herr Annacker vom GKV-Spitzenverband.

Herr Annacker: Herr Berkemeier hat gerade die laufende Studie OLYMPIA-4 erwähnt, die auch in der Stellungnahme ist. Uns interessiert, in welchem Umfang dort Patientinnen und Patienten ab der dritten Therapielinie eingeschlossen werden oder sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Berkemeier? – Nein, Frau Rüb, bitte.

Frau Dr. Rüb (Regeneron): Ich kann das beantworten. Die OLYMPIA-4 ist die Studie, die im Rahmen des conditional approvals mit der EMA vereinbart wurde. Aber es ist aus unserer Sicht eine Zweitlinienstudie. Daten zur Drittlinie und darüber hinaus werden wir aus der OLYMPIA-4 nicht bekommen. Es wird Odronextamab-Monotherapie gegen Salvage Immuno-Chemotherapy und autologe Stammzelltransplantation, aber bei Patienten in der Zweitlinie, die innerhalb von zwölf Monaten rezidiv nach der Erstlinie refraktär sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Rüb. Hatten Sie sich dazu auch gemeldet, Herr Berkemeier?

Herr Berkemeier (Regeneron): Genau, nur ganz kurz und ohne Goethe-Zitat. Ich glaube, dass es wichtig ist, dass wir schauen, was davon im Rahmen einer NIS geht. Was wird in der Regelversorgung gemacht? Wir haben die Literaturrecherchen mit der Stellungnahme eingereicht. Sicherlich, das braucht genau diese Diskussion. Wir wissen von einigen Confoundern, dass sie im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren schon diskutiert wurden bzw. dass auch indirekte Vergleiche, die Sie nicht in ausreichendem Maße hatten, genau deshalb in der Nutzenbewertung abgelehnt wurden. Wir wissen auch, dass in einigen AbDs Confounder, die im Rahmen einer Validierung mit klinischen Experten als nicht wichtig im Gesamtzusammenhang eingestuft wurden, dann doch vonseiten des G-BA und IQWiG verlangt wurden. Das heißt, wir konnten zum jetzigen Zeitpunkt nur schauen, ob das im Rahmen einer NIS geht. Dafür ist die Diskussion heute da. Wir nehmen das mit. Ich glaube, das Wichtige ist, ob das geht. Ist das da? Ist das zur Drittlinie da, und wird es erhoben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Jantschak von der KBV, dann Frau Nink vom IQWiG. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine kurze Rückfrage: Sie haben gerade von der Firma Regeneron dargestellt, dass diese OLYMPIA-4 mit der Monotherapie hier Teil des Conditionals ist. Das war bei dem folliculären Lymphom anders. Die Monotherapie-Studie ist Auflage der Zulassung.

Frau Dr. Rüb (Regeneron): Ja, das ist korrekt.

Herr Dr. Jantschak: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rüb. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Frau Hirsch hat schon einige Dinge zur Confounder-Identifizierung gesagt. Das sind die verschiedenen Schritte, die im Rahmen einer Protokollerstellung entsprechend gemacht und dokumentiert werden müssen. Ich wollte noch, weil es jetzt mehrfach angesprochen wurde, darauf hinweisen, dass es durchaus möglich ist, dass man Patientinnen und Patienten in mehrere Fragestellungen einschließt, wenn sie in der Therapie weiter fortschreiten. Man muss dann den t0-Zeitpunkt für die jeweilige Fragestellung neu bestimmen. Aber es ist nicht ausgeschlossen, dass Patientinnen und Patienten, die beispielsweise zunächst in der Fragestellung 1 sind, dann Teil von Fragestellung 2 sein könnten.

Weil ich glaube, dass das gut an den Themenkomplex anschließt, den wir schon diskutiert haben, möchte ich gern eine Frage stellen. Wir haben im Konzept beschrieben, dass wir eine Abgrenzung zwischen der Fragestellung 1 – das sind die Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt – und den Patientinnen und Patienten in Fragestellung 2 brauchen. Das sind die Patientinnen und Patienten, für die diese Therapien nicht infrage kommen.

Nach den uns vorliegenden Leitlinien gibt es keine eindeutigen Variablen, wie man die voneinander abgrenzen könnte. Alternativ, das haben wir im Konzept beschrieben, ließe sich zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für das Odronexamab eine Abfrage etablieren, bei der man entscheiden muss, ob für die Patientinnen und Patienten auch eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage käme. Aber ich würde die Frage gerne an die Kliniker stellen: Sehen Sie Kriterien zur Abgrenzung dieser beiden Fragestellungen für die einzuschließenden Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. Wer möchte? – Herr Heß hat sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Das ist eine wirklich komplexe Frage. Grundsätzlich ist es so, dass die Entscheidung ein wenig von der Sekundärlinie getrieben ist. Im Moment ist es so, dass alle Patienten, die in der zweiten Linie CAR-T-Zell-fähig sind, im Prinzip eine CAR-T-Zelltherapie erhalten. Das heißt, das wird erst einmal einen großen Teil der Patienten abschöpfen. Es gibt dann die Situation, dass ich in der dritten Linie bin, also in der Zulassung der bispezifischen Antikörper. Auf der einen Seite gibt es wenige Patienten, die zum Beispiel, weil sie ein Spätrezidiv hatten, erst eine Autologe hatten, dann für eine CAR-T-Zelltherapie oder alternativ für einen bispezifischen Antikörper infrage kommen.

Die Daten sind im Moment so, dass man tendenziell aufgrund der längeren Nachbeobachtung und einer gewissen Plateaubildung im Moment noch eine CAR-T-Zelltherapie präferiert. Nichtsdestotrotz gibt es patientenindividuelle Faktoren, die dazu beitragen, dass man beide Therapiemöglichkeiten nebeneinander stellen kann: Alter, Allgemeinzustand, Möglichkeiten der Versorgung, neurologische Vorerkrankungen etc. Das ist eine ganze Gruppe von Parametern, die alle in sich nicht total trennscharf sind, aber in die Entscheidungsfindung eingehen. Von daher ist das eine Situation, in der es eine und/oder-Option geben kann. Das Zweite ist, wenn Sie den Patienten mit einer Salvage-Therapie in die Lage bringen, noch einmal eine CAR-T-Zelltherapie zu machen, kann es auch zu einer späteren Entscheidung dazu kommen. Das ist der Gang der Dinge. Dass es jetzt den einen Diskriminator gibt, an dem Sie sagen, der Patient bekommt einen bispezifischen Antikörper oder eine CAR-T-Zelltherapie, das kann man meines Erachtens nicht festlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Frau Briswalter vom pU.

Frau Briswalter (Regeneron): Ich würde gerne eine Anmerkung zum Thema Therapieentscheidung und Wettbewerber machen. Wie wir gesehen haben, gibt es zwei alternative bispezifische Antikörper. Wir wissen, für die gibt es keine Versorgungsbefugnis. Das heißt, ich könnte mir durchaus vorstellen, und wir haben es auch leicht anklingen gehört, dass das durchaus Einfluss haben könnte, dass Ärzte sagen, es gibt gute Alternativen. Wir umgehen diesen zusätzlichen Dokumentationsaufwand, der die Bereitschaft durch das fehlende oder nicht vorhandene oder nicht ausreichend vorhandene Personal limitiert, sodass die Frage ist: Kann man das ausweiten?

Das andere ist: Das Kriterium, ob ein Patient für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt oder wie CAR-T-Zell-Patienten in die AbD dokumentiert werden, hängt auch damit zusammen, welche Zentren an der AbD teilnehmen würden. Sie werden ganz klar eine Verzerrung dahingehend haben, dass Zentren, die CAR-T-Patienten behandeln und therapieren können, im Vergleich zu niedergelassenen Praxen, die diese Möglichkeit nicht haben, überwiegend CAR-T-Patienten dokumentieren werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Briswalter. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Rückfrage an Herrn Heß bezüglich der Aussage, dass eigentlich fast alle Patienten, die in der Second-Line CAR-T-fähig sind, CAR-T-Zellen bekommen. Wie groß ist dann noch das Kollektiv für diese Fragestellung 1, wenn dort hauptsächlich die autologe Stammzellentransplantation verbleibt?

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Es ist so, die Indikation ist in der zweiten Linie für diejenigen mit einem Frührezidiv innerhalb von zwölf Monaten. Wenn man sich die Altersverteilung vom DLBCL und die Indikationsbreite der CAR-T-Zelltherapien anschaut, dann ist es so, dass zwei Drittel der Patienten über 60 Jahre alt sind. Bei denen ist die Rezidivwahrscheinlichkeit 50 Prozent. Von denen bekommt wahrscheinlich maximal ein Drittel der Patienten aus diversen anderen Kriterien eine CAR-T-Zelltherapie in der zweiten Linie angeboten.

Diese Patienten stellen numerisch eine ausreichend große Kohorte dar. Man muss ungefähr von 6.000 Erstdiagnosen im Jahr ausgehen. Allerdings ist es so, die Dinge, die zur Limitation der CAR-T-Zelltherapie führen können, können auch später zur Limitation bezüglich bispezifischen Antikörpern führen. Eine hundertprozentige Detailkalkulation kann ich Ihnen nicht sagen, aber ich glaube, es ist im Alltag so, dass die bispezifischen Antikörper tatsächlich eine größere Rolle spielen als zum Beispiel bei der Diskussion, die wir vorher beim follikulären Lymphom hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. Herr Wörmann oder Frau Weisel, Ergänzungen oder Anmerkungen dazu? Wir hatten diese extrem patientenindividuelle Entscheidungssituation abhängig vom ECOG etc. pp. bereits mehrfach in anderen Anhörungen erörtert. Bei mir hat sich eingepreßt, und das haben Sie eben wunderbar formuliert, Herr Professor Heß, dass es hier ein klares Diskriminierungsmerkmal oder überhaupt klare Entscheidungskriterien, was man macht, nicht gibt, sondern eine Reihe von Patientenspezifika da hineinspielen. In den früheren Anhörungen habe ich auch gelernt, dass nach der ersten Linie im Prinzip die Stammzelle keine so große Rolle mehr spielt. Das sehen wir auch an anderer Stelle. Vielleicht können wir das noch einmal etwas herausarbeiten. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es nur bestätigen, so wie Sie es sagen. Ich habe nur noch einen Punkt zusätzlich zu Herrn Heß. Es gibt auch eine Patientenabstimmung. Es gibt auch eine Patientenmeinung. Es gibt Patienten, die präferieren CAR-T-Zellen, weil sie einmal intensiv und heftig behandelt werden, aber eine hohe Chance haben, vielleicht geheilt zu werden oder aber zumindest eine lange Zeit bis zur nächsten Therapie haben. Die entscheiden sich dafür.

Es gibt auch genau das Gegenteil von Patienten, die sagen, nein, das nicht. Ich nehme lieber die Langzeittherapie, wenn das nicht schlechter und damit besser ist. Das sind potenziell eher

die vorsichtigen, vielleicht komorbiden Patienten. Ich wollte das nur als zusätzlichen Faktor hereinbringen, um deutlich zu machen, was Herr Heß im Grunde genauso dargestellt hat. Es ist nicht so eindeutig, und der Patient hat eine deutliche Meinung dazu, die wir ihm auch zugestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): In diese ganze Gemengelage kommt auch noch die Situation, dass bei manchen Patienten im Lymphbereich zumindest die CAR-T-Zelltherapie erfreulicherweise kurativ ist. Das sehen wir beim Myelom noch nicht, hoffentlich vielleicht in der Zukunft, aber bei einem Teil noch nicht. Wir können Patienten durchaus, wenn sie durch die Erkrankung selbst sehr komorbide sind, durch eine effektive Therapie wieder in einen besseren Zustand bringen, wie Herr Heß das gesagt hat, der dann wieder andere therapeutische Optionen ermöglicht. Das heißt, es bleibt letztlich immer ein dynamisches, auch patientenindividuelles Konzept.

Ich kann Herrn Wörmann bestätigen, bei den Myelompatienten, muss man sagen, ist die Patientenmeinung noch direkter, weil es die Patientinnen und Patienten gewohnt sind, dauerhaft unter Therapie zu sein. Das ist anders als beim Lymphom. Die Patienten begreifen die CAR-T-Zelltherapie als eine wirklich unglaubliche Erleichterung. Das wurde, denke ich, von uns als Therapeuten länger in der Bedeutung fast unterschätzt, wie wir jetzt in der Kommunikation mit den Patientenvertretern und Patientinnen und Patienten lernen. Aber es gibt immer Patienten, die andere Prioritäten für sich und ihren Lauf in der Erkrankung sehen. Das ist nie eine 100-Prozent-Meinung. Aber es spielt heute sicher eine große Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich schaue in die Runde. Gibt es noch Fragen zu diesem ersten Teil, alternative Chemotherapien? An die Confounder Haken dran. Oder können wir jetzt zu dem Registerteil übergehen? – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine kleine Detailrückfrage an Herrn Heß zu dem Thema Pixantron. Ich meine, das wäre inzwischen außer Vertrieb. Spielt das noch eine relevante Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Im letzten Jahr haben wir es das letzte Mal eingesetzt, aber da bin ich mir nicht hundertprozentig sicher. Ich weiß nicht, ob das zurückgezogen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, zufrieden?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Müssen wir suchen. – Danke schön. Dann frage ich noch einmal kurz ab: Patientenzahl? Dazu hatten wir eben bei der Anhörung, glaube ich, ein ernsthaftes Problem, über das man nachdenken muss: Bekommt man genug Patientinnen und Patienten? Wie schätzen Sie das hier ein? Ich sehe das – das ist meine persönliche Meinung, die ich gleichwohl äußern will – hier als nicht so problematisch an, wie bei dem folliculären Lymphom vorher. Was sagen die Kliniker dazu? Haben Sie ein Gefühl dafür, ob das realistisch ist? – Keiner sagt etwas.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Formal hat man wesentlich mehr Rückfallsituationen, bei denen das indiziert ist. Ich sage einmal, 6.000 Neuerkrankungen, ungefähr 2.500 Rezidive. Von denen wird maximal ein Drittel kurativ behandelt. In der dritten Linie bekommen nicht mehr alle Patienten ein Rezidiv in der Therapie. Ich denke, irgendwo zwischen 500 und 1.000 Drittlinientherapien werden im Jahr in Deutschland stattfinden. Das wäre meine Approximation. Das ist sicherlich eine andere Zahl als beim folliculären Lymphom. Was auch bedeutsam ist: Der Stellenwert der Substanzen ist in der dritten Linie sicherlich grundsätzlich höher als beim folliculären Lymphom, bei dem es auch Patienten mit sehr langen Verläufen

gibt und man wirklich noch Alternativen hat. In der dritten Behandlungslinie beim DLBCL nimmt man immer das Beste und Wirksame. Da sind aus meiner Sicht die bispezifischen Antikörper neben den CAR-T-Zellen im Moment die erste Wahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann können wir daran einen Haken machen, oder ich kann das für mich abhaken. Ob wir einen Haken daran machen, ist eine andere Frage. Frau Briswalter, Sie wollen dem widersprechen? Frau Weitmann hat sich auch gemeldet.

Frau Briswalter (Regeneron): Ja, das würde ich gerne. Herr Heß sagte gerade, er sieht 500 bis 1.000 Patienten in der Drittlinie im DLBCL. Ich tue mich schwer damit, das nachzuvollziehen, sage ich Ihnen ehrlich. Wenn wir uns die Patientenzahlen im RUBIN-Register ansehen, dann wissen wir, dass momentan 69 Patienten in unserem Anwendungsgebiet, also in der Drittlinie, vorhanden sind. Diese Patienten wurden in 15 Jahren rekrutiert. Ich bin kein Mediziner und auch kein Registerexperte, aber ich tue mich schwer, nachzuvollziehen, wie man von vier, fünf Patienten im Jahr jetzt auf 500 bis 1.000 kommen soll. Also ich finde das sehr ambitioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heß dazu. Dann habe ich noch Frau Jänicke, aber vorher hat sich Frau Weitmann von der Plattform § 65 c gemeldet. Herr Heß, Frau Weitmann, Frau Jänicke.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Ich habe das einmal mathematisch heruntergebrochen. Das verteilt sich dann auf 500 Einrichtungen in Deutschland. Die Inzidenz ist niedrig. Das Zweite, was man wissen muss, DLBCL im Rezidiv, gerade die Patienten, die intensivere Therapien bekommen, werden überproportional häufig in Schwerpunktzentren behandelt. Die sind perspektivisch, ich sage einmal, mehr im GLA-Register repräsentiert als in dem vor allen Dingen im niedergelassenen Bereich starken Register von iOMEDICO. Von daher ist es für mich kein großer Dissens. Das Dritte ist: Register haben immer – das ist eine Registerschwäche, das ist so zu sehen – ein Abschmelzen der Dokumentation über die Linien. Das ist eine Aufgabe von uns als Registerbetreiber, die Dokumentationstreue hochzuhalten. Wie gesagt, ich kann es nicht auf Punkt und Komma sagen, aber vier ist deutlich zu niedrig. Schon bei uns im Haus haben wir im Jahr sicherlich einen zweistelligen Bereich an Drittlinientherapien. Dabei ist die erste Zahl keine Eins. Da wäre ich doch ein wenig zuversichtlicher, was das betrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. Jetzt habe ich Frau Weitmann und Frau Jänicke. Frau Weitmann, bitte.

Frau Dr. Weitmann (Plattform der § 65 c): Ich wollte an dieser Stelle gerne die klinischen Krebsregister ins Spiel bringen, die eine flächendeckende, sektorenübergreifende Krebsregistrierung haben. Bei uns bedarf es keiner gesonderten Patientenrekrutierung. Wir können auch Verschiebungen in Primärtherapien abbilden. Es gibt einen onkologischen Basisdatensatz, für den immer wieder die gleichen Parameter zur Diagnostik und auch Nebenwirkungen erfasst werden. Das wäre eine Möglichkeit, um vielleicht Versorgungslücken zu schließen oder noch Patienten finden zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Weitmann. Das war der gleiche Hinweis wie bei der vorangegangenen Anhörung. Da kann man sich vielleicht auch noch etwas holen. Frau Jänicke, bitte.

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Irgendwo ist ein Missverständnis in den Zahlen entstanden. Das möchte ich kurz richtigstellen. Die Zahlen, auf die Frau Briswalter zurückgreift, beziehen sich auf die erste Durchführungsphase des Projekts. Da hatten wir nur fünf Jahre Follow-up pro Patient. Das sind tatsächlich die Zahlen an Drittlinientherapien, die wir von den 900 Patienten über fünf Jahre pro Patient, die wir damals prospektiv rekrutiert haben, sammeln konnten – also nicht über 15 Jahre. Prinzipiell war die damalige Therapiephase durch die Niedergelassenen sehr dominiert. Da hat Herr Heß Recht. Wir haben einen Teil der Patienten im Rezidiv, ungefähr zehn, 15 Prozent, an die Kliniken verloren. In der jetzigen Phase von RUBIN sind die Kliniken deutlich präsenter dabei. Da haben wir ein anderes Verhältnis. Aber es ist zu früh, um schon Zahlen zu haben. Bloß, um das in den richtigen Kontext zu stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Jänicke. Damit haben wir die Zahlen auch besprochen. Dann sind wir wieder bei der Frage, die wir eben hatten. Gibt es hier Kooperationsmöglichkeiten zwischen GLA und RUBIN? Kann man gemeinsam den Honig saugen, wenn die entsprechenden Dinge vereinheitlicht würden, was abgefragt wird, etc. pp. Die Diskussion haben wir in der vorherigen Anhörung schon in abgewandelter Form geführt. – Herr Heß sagt, das sollte gehen. Wir verweisen auf die vorangegangene Anhörung. Was sagt RUBIN dazu?

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Genau das Gleiche. Ich sehe das genauso wie Herr Heß wie bei der vorherigen Anwendung. Das kann man gut abstimmen und die Patienten gemeinsam auswerten. Technisch ist das kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann kann man im Protokoll auf die vorangegangene Anhörung Bezug nehmen. Dann brauchen wir das alles nicht noch einmal zu wiederholen und zu stenografieren. Gibt es dazu Anmerkungen, Fragen, Ausführungen, Beschwerden? – Nicht. Gibt es sonst Fragen seitens der Bänke? – Frau Briswalter, bitte.

Frau Briswalter (Regeneron): Ich habe eine Frage. Heute Vormittag in der Anhörung zum FL haben wir gehört, dass die Annahme im Raum stand, dass man, wenn man einen Effekt zeigen möchte, den Faktor 2 im Effekt haben müsste. Eine Frage an die Kliniker: Wenn man das OS betrachtet, würden Sie dem zustimmen? Ist das auf das DLBCL übertragbar? War meine Frage klar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich glaube, dass ich die Frage verstanden habe. Ich bin nicht sicher, ob wir über dieselben Punkte reden. Wenn ich es richtig verstanden habe, ging es beim FL bei der Remissionsrate um die Verdoppelung. Das war der Endpunkt, der vorhin zitiert wurde. Das ist für uns relevant, weil eigentlich Remissionszeit bisher nicht so als Hauptendpunkt galt. Das ist zumindest ein Parameter, den man dafür nutzen konnte.

Eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um das Doppelte ist, glaube ich, nicht die übliche Art, vorzugehen, sondern es gibt eine Hazard Ratio. Die Hazard Ratio wird definiert. Da geht es nach Signifikanz. Ich würde auch keine eigenen Regeln speziell für Ihr Präparat vorschlagen, sondern ich denke, da sollten wir die üblichen Kriterien nehmen.

Aber Overall Survival ist hier ein relevanter Endpunkt. Das ist so, das ist machbar, weil die Patienten leider daran sterben. Es ist ein aggressives Lymphom mit deutlich kürzerer Überlebenszeit. Insofern kann ich mir das vorstellen. Ich plädiere trotzdem dafür, dass unbedingt auch die „weichen Parameter“ wie Lebensqualität erhoben werden müssen, gerade mit dem Punkt, den wir vorhin gemacht haben, Langzeittherapie gegen Einmaltherapie. Das sind Faktoren, die die Patienten in ihrer Lebensqualität beeinflussen. Deshalb sollte OS nicht alleine der Endpunkt sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Berkemeier.

Herr Berkemeier (Regeneron): Ich kann das vielleicht konkretisieren. Wir haben bei Anwendungsbegleitenden Datenerhebungen bisher immer das Konzept der verschobenen Nullhypothese, das Anwendung findet. Das heißt, allein die statistische Signifikanz reicht nicht aus, sondern es braucht eine obere KI-Grenze kleiner 0,5, als Hazard Ratio ausgedrückt. Das gesamte Konfidenzintervall muss mindestens unter 0,5 liegen. Das bedeutet, man braucht Effektschätzer, die mindestens kleiner als 0,5 sind, weil es auch noch ein Konfidenzintervall gibt, und man hat Confounder, und so unglaublich hohe Zahlen sind es nicht. Das heißt, wir reden von Effektschätzern 0,4/0,3 in der Hazard Ratio, damit man dieses Kriterium erfüllen kann. Ich glaube, unsere Frage ist, das klang heute Morgen auch an: Ist das hier realistisch in der Drittlinie für die bispezifischen Antikörper nach Ihrer bisherigen Einschätzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt zunächst Frau Nink.

Frau Nink: Meine Frage geht auch in die Richtung orientierende Fallzahlschätzung. Es gibt eine verschobene Hypothesengrenze. Wir konnten für das Konzept keine Fallzahlschätzung machen, weil wir keine getrennten Daten nach den Fragestellungen hatten. Unsere Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer, weil wir im Rahmen der Stellungnahmen von der Zulassungsbehörde auf diese ORCHID-Studie hingewiesen wurden. Das ist eine retrospektive Beobachtungsstudie aus elektronischen Patientenakten. Wir haben nur ein Abstract zu dieser Studie. Darin wird zumindest beschrieben, dass hier getrennte OS-Daten betrachtet werden, zumindest für diesen Versorgungsdaten-Arm nach Patienten, für die eine CAR-T-Zelle vorgesehen war, und Patienten, die keine CAR-T-Zelle bekommen haben. Daher wäre unsere Frage, ob Sie in diesem Kontext, weil Sie den Bezug zur ELM-2-Studie in diesem Abstract hergestellt haben, Schätzungen getrennt nach diesen Fragestellungen machen, die für eine orientierende Fallzahlschätzung geeignet wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Rüb, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Rüb (Regeneron): Ich kann kurz etwas dazu sagen. Ich kann das wiederholen, was ich eben zur FLORA-Studie gesagt habe. Diese beiden Studien wurden gemacht, um den Versorgungsstandard bestmöglich abzubilden und die Ergebnisse der einarmigen ELM-2-Studie für die EMA zu kontextualisieren. Aber auch da gibt es Limitationen. Das sieht auch die EMA, sodass wir die Ergebnisse nicht zur Fallzahlplanung in der Stellungnahme herangezogen haben und das auch nicht tun würden, weil es methodisch zu viel Unsicherheit gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rüb. – Frau Nink, Nachfrage?

Frau Nink: Na ja, mir ist unklar, was der Sinn und Zweck dieses Armes ist, wenn man damit am Ende keine Analysen machen kann. Wir können aus dem Abstract nur relativ wenig herausziehen, auch was die eingesetzten Therapien usw. betrifft. Ich weiß nicht, ob Sie vorhaben, diese Daten zumindest zu publizieren, dann auch im Zusammenhang mit der Zulassung, dass man sich das anschauen könnte. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rüb.

Frau Dr. Rüb (Regeneron): Wir haben das mit der EMA im Rahmen der Zulassung – ich bin keine Statistikerin – ungefähr auf dem Level, wie ich es eben zusammengefasst habe, diskutiert. Ob und wie geplant ist, etwas zu publizieren, das müssten wir intern klären. Das kann ich Ihnen aktuell nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Dann nehmen wir das zur Kenntnis. Frau Nink, haben Sie weitere Fragen? Hier bekommen wir keine Auskunft.

Frau Nink: Ja, vielen Dank. Das war es erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer hat weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich muss gestehen, dass ich über die anfängliche Diskussion immer noch etwas verwirrt bin. Herr Wörmann hat ausgeführt, dass man von der Klinikerseite DGHO diese AbD eher kritisch sieht, da sich die Vortherapien bzw. die Gewichtung derzeit sehr stark ändern. Wir haben uns darüber verständigt, dass es beim Wirkstoff selber noch Anwendungsgebietserweiterungen nach vorne geben wird. Herr Heß sprach in dem Zusammenhang von einem Window of Opportunity. Den Begriff kenne ich. Die Frage ist: Wie groß ist dieses Window of Opportunity? Zwei Jahre sind für eine AbD, die insgesamt fünf Jahre dauert, bis wir zu Ergebnissen kommen, relativ kurz. Wir wollen zu Ergebnissen kommen, die zukunftssträftig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Heß, Sie haben das Window geöffnet. Jetzt müssen Sie es wieder zumachen.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Mir fehlt die Glaskugel, um die Ergebnisse der Studien vorherzusagen. Das ist die Schwierigkeit daran. Es ist so, dass die erste randomisierte Studie in der Primärtherapie, die zur Basischemotherapie, also R-CHOP-Äquivalent, einen bispezifischen Antikörper hinzukombiniert hat, durchrekrutiert ist. Daten sind wahrscheinlich frühestens 2025, vielleicht 2026 zu erwarten. Die primäre Veröffentlichung weiß ich nicht. Es ist ein anderer pharmazeutischer Unternehmer, der diese Studie gemacht hat. Das wird die erste Proof-of-Concept-Studie sein, ob sich das Therapieprinzip in der Primärtherapie durchsetzen wird. Wenn die Daten positiv sind, erwarte ich das aber aus meinem Horizont frühestens 2026/2027, wobei, wie gesagt, ich kann das nicht vorhersagen.

Gleichzeitig ist jetzt noch eine Reihe von Patienten unter Therapie und wird dann Rezidive erleiden, die anders behandelt sein werden. Das heißt, Patienten, die bis zu den Jahren 2027, 2028, 2029 Rezidive erleiden, werden eine andere Primärtherapie gehabt haben. Von daher ist das der Gesamtkorridor, in dem man Patienten haben wird, die bispezifische-Antikörper-naiv in der Rezidiv-Situation sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau, dasselbe als Bestätigung. Es kann sein, dass alle der eben genannten Studien negativ ausgehen. Dann wären wir 2028 oder 2030 da, wo wir jetzt sind. Dann hätten wir alles richtig gemacht. Das Risiko ist allerdings relativ hoch, dass mindestens eine der Studien den ganzen Algorithmus so verändert, dass die Eingangskriterien und damit die Zahlen nicht mehr stimmen. Man wird mit einer ähnlichen Art von Antikörpern nicht Patienten vorbehandeln, die gerade unter dieser Art von Antikörpern rezidiert sind. Dann kann man das etwas platt sagen. Das hat einer meiner etwas wortstärkeren Kollegen gesagt. Es ist dann Geldverschwendung und alles zu spät, das Ergebnis. Das heißt, da kommt am Ende nichts heraus. Deshalb habe ich eher dafür werben wollen, zu sagen, wenn man das Ganze macht, eher denken, wie bei anderen Erkrankungen, auch das Ganze in so ein Register hineinzutun, dass man trotzdem Daten herausbekommt, die hilfreich sind, sich aber nicht auf eine einzige Fragestellung fokussiert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Berkemeier, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Berkemeier (Regeneron): Ich wollte meine Frage von vor ein paar Minuten noch einmal aufgreifen, ob seitens der Kliniker diese Effektstärke für zentrale Endpunkte, also Hazard Ratio 0,3/0,4 für die bispezifischen Antikörper, bisher den Beobachtungen entspricht. Das bräuchte es, um in der AbD, wenn ich das so sagen darf, methodisch auf einen grünen Zweig zu kommen und die verschobene Nullhypothese bedienen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jetzt kann ich etwas analog zu einem Paulus-Zitat aus dem Römerbrief sagen: Die Hoffnung stirbt zuletzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau, und wenn sie tot ist, dann haben wir die hinreichende Zahl der Ereignisse erreicht. Herr Berkemeier, die Frage ist beantwortet. – Gut. Nach dem Römerbrief kann nicht mehr allzu viel kommen, jedenfalls keine Steigerung mehr. Dann würde ich sagen, wir können so langsam dem Ende entgegenschreiten. Frau Briswalter, blättern Sie parallel in der Bibel oder in anderen Werken, damit Sie auch so schön enden können. Sie können jetzt zusammenfassen und währenddessen überlegen, was der letzte Satz ist. Sie haben das Wort.

Frau Briswalter (Regeneron): Herzlichen Dank, Herr Vorsitzender. Ich habe viel in meinen Unterlagen geblättert, aber tatsächlich nicht in der Bibel. Danke für die Diskussion. Wir tun uns schwer. Wir sind auch an weiterer Evidenz interessiert. Sie wissen, es laufen mehrere RCTs zu Odronektamab mit circa 1.200 Patienten im DLBCL. Wir erwarten die Ergebnisse aus diesen Studien noch vor dem Abschluss einer AbD, bevor die Ergebnisse im Rahmen der AbD zur Verfügung stehen würden. Wir sehen die AbD ähnlich zum FL auch weiterhin aus den gleichen

Gründen nicht als realistisch durchführbar. Die verfügbaren Patientenzahlen sind zu klein, insbesondere im Interventionsarm, aber auch bezüglich der Confounder, die sich nicht in ausreichendem Maße ordentlich erheben lassen. Von daher sehen wir die Anwendungsbegleitende Datenerhebung hier kritisch und bitten Sie darum, unsere Position bei der Prüfung zu berücksichtigen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben, sowohl die Kliniker als auch Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens. Damit beenden wir diese Anhörung. Wir werden das selbstverständlich sehr intensiv zu diskutieren haben, und dann sehen wir uns in zwei Wochen wieder, wenn wir wieder Anhörung im G-BA haben. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Das war die letzte Anhörung für heute. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:04 Uhr

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

Pfizer Pharma GmbH

„Es ist fraglich, ob aufgrund der wahrscheinlich auch zukünftig geringen Anzahl an im Register erfassten Patient:innen pro Fragestellung nach allen relevanten Confoundern vollständig adjustiert werden kann. Die Frage ist dann, ob ein im Rahmen der Nutzenbewertung akzeptierter Vergleich mit verschobener Nullhypothese überhaupt noch möglich ist.

Erschwerend kommt hinzu, dass keine orientierende Fallzahlschätzung durchgeführt wurde, sodass unbekannt ist, wie viele Patient:innen überhaupt rekrutiert werden müssten, um den geforderten Effekt nachweisen zu können. Da sowohl die für den Nachweis eines Effekts nötige Fallzahl als auch die Anzahl an aktuell rekrutierten Patient:innen in den relevanten Populationen unbekannt sind und weiterhin erhebliche Unsicherheiten bestehen, ob zukünftig eine ausreichend große Anzahl an Patient:innen im Register rekrutiert werden kann, wird die Durchführbarkeit der AbD infrage gestellt.“

German Lymphoma Alliance

„Der/die Betreiber des Registers sehen die besondere Verpflichtung, die aus der grundsätzlichen Eignung entstehen und stehen gerne für die Umsetzung des Konzeptes zur Verfügung. Die Umsetzung kann jedoch aus den zur Verfügung stehenden Mittel des Registers nicht getragen werden. Insofern ist die Realisierung von einer Unterstützung des Projektes durch Mittel des pharmazeutischen Unternehmens abhängig.“

Regeneron Pharmaceuticals

„Für die vom IQWiG als mögliche Primärdatenquellen einer AbD identifizierten Register (GLA-Register, RUBIN-Register) ist davon auszugehen, dass zum Zeitpunkt der Initiierung eine Beteiligung der zuständigen Ethikkommissionen erfolgte und die Register als nicht-interventionelle Studien eingestuft wurden. Die gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Anzeige von Anwendungs-beobachtungen nach § 67 Abs. 6 AMG klassifizieren in Abschnitt 2.2 eine AbD als Anwendungsbeobachtung, sofern es sich um eine prospektive nicht-interventionelle Studie mit Primärdatenerhebung handelt [38]. Der nicht-interventionelle Charakter einer AbD ist jedoch nur dann gewährleistet, wenn es sich nicht um eine klinische Prüfung gemäß Artikel 2 Abs. 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 handelt. Dies setzt voraus, dass an den Studienteilnehmern keine diagnostischen Verfahren oder Überwachungsverfahren angewendet werden, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.

Die Forderungen der Erhebung präspezifizierter Daten zu festgelegten Zeitpunkten – mit erstmaliger Erfüllung der Ein- und Nicht-Erfüllung der Ausschlusskriterien und damit Einschluss in die AbD – ist somit immer dann nicht vereinbar mit dem nicht-interventionellen Charakter der Primärdatenquelle, wenn die Daten nicht ohnehin genau zum vorgesehenen Zeitpunkt im Rahmen der Regelversorgung erhoben werden. Sollten im Rückschluss bestimmte Prozeduren (Bildgebung, Diagnostik, Blutentnahmen, Gewebeproben, etc.) nicht vor Einleitung einer neuen Therapielinie ab der Drittlinie im r/r DLBCL in Fachinformationen, EbM- oder OPS-Katalogen abgebildet sein, können diese auch nicht im Rahmen einer AbD umgesetzt werden.“

Bewertung des G-BA

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

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Population

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

„Vergleich von Odronextamab abhängig von der Einordnung von Odronextamab selbst als Therapie mit oder ohne kurativem Potenzial nur für eine der beiden Fragestellungen relevant.“

„[S]pezifische Kriterien zu definieren anhand derer die Patient:innen eindeutig einer der beiden Fragestellungen zuzuordnen und gleichzeitig zudem die Eignungskriterien für eine Therapie mit Odronextamab erfüllen [ist schwierig]“

Roche Pharma AG

„Für das Anwendungsgebiet “erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien” ergibt sich aus Sicht von Roche neben den vom IQWiG aufgeführten Fragestellungen 1 und 2 eine weitere Fragestellung 3.

Roche verweist hierzu auf den G-BA Beschluss zu Polatuzumab Vedotin vom 20.06.2024 in dem die Patientenpopulation “Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen” definiert wird.“

Regeneron Pharmaceuticals

„Gemäß geplanter Zulassung kann ein Einsatz ab der Drittlinie erfolgen, d. h. auch in der Viertlinie, Fünftlinie oder späteren Linien. In der Zulassungsstudie ELM-2 war die Patientenpopulation durch stark vortherafierte DLBCL-Patienten gekennzeichnet, wobei ein Anteil von 45 % sich in der vierten oder späteren Therapielinie befand [12]. Sämtliche Patienten, die in der dritten Therapielinie dem Komparatorarm der Fragestellung 1 oder 2 zugeteilt werden und in einer späteren Therapielinie Odronextamab erhalten, können daher nicht im Interventionsarm der Fragestellung 2 erfasst werden, sondern sind dem Kontrollarm der Fragestellung 1 oder Fragestellung 2 zugeordnet. Auch vor diesem Hintergrund ist von einer zu niedrigen Anzahl von Patienten, insbesondere im Interventionsarm der Fragestellung 2, auszugehen.“

Bewertung des G-BA

Die Zulassung von Odronextamab 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. Bei Odronextamab handelt es sich um einen bispezifischen Antikörper. Es ist unklar, inwieweit bei der Behandlung mit Odronextamab von einem kurativen Therapieansatz auszugehen ist. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und des aktuellen Versorgungskontexts

erscheint daher der Einsatz von Odronextamab in der Patientengruppe, die für einen kurativen Therapieansatz in Form einer CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, von besonderem Stellenwert. Daher wird für die Fragestellung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere der Einsatz von Odronextamab für Erwachsene, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, als relevant erachtet. Folglich schränkt der G-BA die für die Forderung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung relevante Patientenpopulation auf Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, ein.

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.

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.^{1,2,3,4,5} 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 Fallzahlenszenarien 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.

Komparator

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

„BMS ist demnach der Ansicht, dass das Sicherstellen der Therapieauswahl ohne Berücksichtigung patientenspezifischer Merkmale, welche die anderen Therapien ausschließen, in der Praxis im vorliegenden Anwendungsgebiet schwer umsetzbar erscheint.“

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

„Aus Sicht Sobis ist eine baldige Veränderung der zVT bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien zu erwarten und sollte von Anfang an in der Planung der

¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508658>

² <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05578976>

³ <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04384484>

⁴ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10429518/>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091865>

AbD berücksichtigt werden. Allein im Jahr 2023 wurden durch die Markteinführung von Loncastuximab tesirin, Glofitamab und Epcoritamab drei neue innovative Wirkstoffe in der Drittlinienbehandlung des DLBCL in Deutschland eingeführt.“[...] „So sind diese Wirkstoffe zum heutigen Zeitpunkt nicht Teil der zVT-Definition des G-BA. Mit zunehmender Erfahrung und wachsenden Langzeitdaten für die neuen Wirkstoffe ist zu erwarten, dass diese Wirkstoffe zukünftig in den Leitlinien eine bedeutendere Rolle spielen werden. Diese Entwicklungen könnten auch die Definition der zVT des G-BA nachhaltig beeinflussen.“

„Auch mit den Therapieoptionen, die in Fragestellung 2 gelistet sind, [kann] eine Kuration erreicht werden, auch wenn die Formulierung der zVT Gegenteiliges suggeriert.

Roche Pharma AG

„Nach Auffassung von Roche ist in Fragestellung 2 die zVT um die neu vom G-BA bewerteten und von den Leitlinien bereits jetzt als Therapieoption empfohlenen bispezifischen Antikörper Glofitamab und Epcoritamab und um Loncastuximab tesirin zu ergänzen. Die Behandlung mit Pixantron sowie eine Bestrahlung entfallen als zVT Option. Pixantron wurde vom pharmazeutischen Unternehmer außer Vertrieb genommen. Eine Bestrahlung kann nicht mit einem systemischen Therapieansatz verglichen werden, da sie nur als Methode zur lokalen Krankheitskontrolle empfohlen wird.“

German Lymphoma Alliance

„Aufgrund des Zulassungsstatus ist davon auszugehen, dass geeignete Patienten präferentiell in der ersten Rezidivtherapie eine CAR-T-Zell-Therapie angeboten bekommen. Wenige Patienten werden sich – sei es als spätes Rezidiv nach primärer autologer Stammzelltherapie oder über z.B. späte Qualifikation durch Verbesserung des Allgemeinzustandes - für eine CAR-Therapie im 2. Rezidiv qualifizieren. Dementsprechend werden alternative Therapieregime dominant zum Einsatz kommen. Die dafür aktuell im Entwurf benannten Optionen sind zwar grundsätzlich möglich, werden aber eine untergeordnete Rolle spielen, beispielsweise wenn eine kurative Option weiter angestrebt wird.“

Bewertung des G-BA

Die Festlegung von Glofitamab, Epcoritamab und Loncastuximab tesirin 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, Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Vergleichstherapie für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Outcome

Paul-Ehrlich-Institut

„Ansonsten möchten wir anmerken, dass die vom IQWiG aufgeführten „Outcomes“ zu den Nebenwirkungen denen der Zulassungsunterlagen bzw. der Fachinformation nicht vollständig entsprechen und gegebenenfalls angepasst werden sollten.

Schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen zählen nicht zu den charakteristischen Nebenwirkungen von Odronextamab (mit Ausnahme von Tachykardie als häufiger schwerer Nebenwirkung, speziell bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion).

Wir gehen allerdings davon aus, dass Herzerkrankungen vom IQWiG als Endpunkt eingeschlossen werden, um einen geringeren Schaden von Odronextamab gegenüber einigen der Komparatoren nachweisen zu können.

Dagegen treten interstitielle Lungenerkrankung und febrile Neutropenie unter Behandlung mit Odronextamab häufig als schwerwiegende und / oder schwere Nebenwirkungen auf.“

Bewertung des G-BA

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

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

„[E]ine Betrachtung retrospektiver Daten, zumindest zur Einschätzung der Möglichkeit eines Selektionsbias von Relevanz [...] sollte diskutiert werden.“

„BMS teilt die Auffassung des IQWiG, dass es möglicherweise schwierig sein könnte spezifische Kriterien zu definieren anhand derer die Patient:innen eindeutig einer der beiden Fragestellungen zuzuordnen und gleichzeitig zudem die Eignungskriterien für eine Therapie mit Odronextamab erfüllt sind.

„Bei der vom IQWiG aufgeführten Alternative zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Odronextamab eine Abfrage zu etablieren, ob die Patientin bzw. der Patient generell für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation geeignet wäre, bedingt eine

patientenindividuelle Einschätzung der jeweiligen Ärzt:innen. BMS weist darauf hin, dass dies mit einem möglichen Selektionsbias einhergehen kann.“

MSD Sharp & Dohme GmbH

„Die Kombination der beiden Register wird aus methodischen und organisatorischen Gründen jedoch als kritisch angesehen. Um den hohen erforderlichen Aufwand zu rechtfertigen, ist es wichtig, dass für die geplante AbD und den zwei zugrundeliegenden Fragestellungen 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.“

Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson

„Im vorliegenden Konzept werden unter Anderem keine Angaben zum Rekrutierungsverhältnis gemacht, keine valide Basis, getrennt nach Fragestellung, für eine orientierende Fallzahlschätzung ausgeführt und es fehlen auf Basis von Odronextamab-Daten formulierte Annahmen über Endpunkte und die diesbezüglich erwartbaren Effekte.“

German Lymphoma Alliance

„Hier sind Therapieempfehlung und Therapieentscheidung voneinander abzugrenzen. Die Anwendung von Odronextamab kann potentiell in unterschiedlichen Versorgungseinrichtungen durchgeführt werden, eine Einschränkung zum Einsatz aufgrund spezifischer Strukturvorgaben besteht nicht. Während Versorger mit der Qualifikation als onkologisches Zentrum board-basierte Empfehlungen nutzen (die dann mit unterschiedlicher Latenz dem Patienten kommuniziert wird), ist eine konsequente Umsetzung in kleineren Versorgungseinrichtungen nicht obligat. Hier kann entsprechend eine Unterdokumentation vorliegen. Demgegenüber wird die Therapieentscheidung, die ja dem Patienten obliegt, durch die Zeichnung der Aufklärung/Einverständnis eindeutig und vollumfänglich festgelegt. Diese wird jedoch häufig zeitgleich mit dem Beginn der Therapie ausgefüllt. Zwischen Empfehlung und Entscheidung kann – gerade bei indolenten Lymphomen – ein längerer Zeitraum verstreichen und sollte von daher nicht gleichgesetzt werden. Insgesamt scheint uns der Zeitpunkt der Entscheidung/Aufklärung verlässlicher erfassbar, zeitnäher zum Therapiebeginn und die tatsächliche Entscheidung des Patienten besser abbildend.“

„Naturgemäß folgt eine Registerdokumentation nicht den strengen Ansprüchen einer klinischen Studie – Erhebungszeitpunkte folgen daher keinen standardisierten Intervallen und erfolgen anlassbezogen. Das GLA-R DLBCL-Register wie das Teilregister FL schreibt keine Vorstellungsfrequenzen vor, es werden nur die stattgefundenen Untersuchungstermine erfasst. Bisher erfolgt dies in größeren Intervallen, je nach klinischer Routine und verfügbarer Ressourcen der teilnehmenden Zentren. Eine vorgeschriebene Kontrollfrequenz ist mit dem Charakter von Registern in der Regel nicht vereinbar. Eine Anpassung des Dokumentationsintervalls ist möglich, so kann beispielsweise eine regelmäßige Aufforderung zum Update des Krankheitsstatus durch das Register erfolgen.“

„Unerwünschte Ereignisse werden derzeit nicht systematisch erhoben, UEs von besonderem Interesse werden aber zu bestimmten Zeitpunkten erfasst. Projektspezifisch kann die UE Erhebung (auch zu festen Erhebungszeitpunkten) ergänzt werden (modularer Registeraufbau), es empfiehlt sich jedoch die Dokumentation auf relevante AESI zu beschränken.“

Regeneron Pharmaceuticals

„Stattdessen schlägt das IQWiG die Stratifizierung der Patienten anhand der tatsächlichen Therapieauswahl des behandelnden Arztes vor. Für die Gabe von Odronextamab sollte

dagegen eine Beurteilung und Dokumentation durch den behandelnden Arzt erfolgen. Diese vom IQWiG vorgeschlagene Zuordnung ist jedoch methodisch nicht vertretbar. Je nach behandelndem Arzt und Zentrum (mit vs. ohne CAR-T-Zelltherapie) kann es so zu erheblichem Bias kommen, der im Falle unterschiedlicher Vorgehensweisen innerhalb des Interventions- und Kontrollarms systematische Verzerrungen bewirken könnte. Grund dafür ist die unterschiedliche Verfügbarkeit und Erfahrung mit CAR-T-Zelltherapien/ SZT an den jeweiligen Zentren. Die Anzahl der vorhandenen Zentren, welche Erfahrungen mit der Durchführung und Verfügbarkeit einer CAR-T-Zelltherapie haben, unterliegt bei Weitem denen ohne diese Möglichkeiten (z. B. niedergelassene Schwerpunktpraxen). Nicht zuletzt können Behandler aus Zentren mit CAR-T-Zelltherapien anhand ihrer Erfahrungen aufgrund der bei sich vorhandenen Therapiemöglichkeiten die Eignung für die Population der Fragestellung 1 deutlich anders einschätzen.

In der Konsequenz erscheint nur eine Einzelfalldokumentation für beide Therapiearme sachgerecht. Selbst bei diesem Vorgehen würden jedoch methodische Herausforderungen resultieren. Es können dadurch im Kontrollarm Konstellationen entstehen, in denen in relevantem Maß grundsätzlich für CAR-T-Zelltherapien/ SZT geeignete Patienten nicht mit den Komparator-Therapien der Fragestellung 1, sondern der Fragestellung 2 behandelt werden, womit sie nicht in die AbD eingeschlossen werden können. In der Folge würde die Anzahl verfügbarer Patienten reduziert.“

„Unabhängig davon, ob die bisher abgebildeten Confounder systematisch identifiziert wurden oder nicht, besteht den vorgelegten Angaben zu Folge bei beiden Registern Angaben eine große Unsicherheit bezüglich der Vollständigkeit aller wichtigen Confounder im Anwendungsgebiet.“

„Die Ergänzung möglicher Confounder kann jedoch eine erhebliche Umsetzungshürde darstellen, wenn diese bisher nicht in der Routineversorgung erfasst werden.“

Plattform der § 65c Register

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. Zusätzlich liegen die real durchgeführten Behandlungs- und Therapieinformationen vor. Dieses betrifft zugelassene, experimentelle Behandlungen oder „Off label“- Behandlungen von allen behandelnden medizinischen Einrichtungen (Zentrum, Klinik, MVZ, ambulanter Sektor). Zusätzlich erfolgt die strukturierte Registrierung von aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen. Informationen hinsichtlich des Ansprechens oder des Gesamtüberleben sind über Verlaufsmeldungen in den Krebsregistern abgebildet, die als Kennzahlen für eine Nutzenbewertung verwendet werden können. Für die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten erfolgen in den Krebsregistern Dateneingabeprüfungen. Zusätzlich werden die Krebsregister jährlich hinsichtlich anhand von vorgegebenen Prüfkriterien (z.B. Vollständigkeit, Vollständigkeit, etc.) von den GKV-Landesvertretungen evaluiert. Lediglich die Erhebung von PRO sind in den Krebsregisterdaten nicht abgebildet.

Die Berücksichtigung der Daten der klinischen Krebsregister neben den Daten des GLA-Registers und des RUBIN Registers, wie im Fazit erwähnt, könnten daher Schwächen von unterrepräsentierten Versorgungsebenen/-sektoren kompensieren und zu einer Erhöhung der Patientenzahlen beitragen.“

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.

„Im Konzept des IQWiG (Projekt: A24-18; Version:1.0; Stand:03.06.2024 IQWiG-Berichte – Nr. 1804) wird in 5.4.1 aufgeführt, dass die Daten der klinischen Krebsregister derzeit nicht als Primärdatenquelle für eine AbD geeignet seien. Dieses Fazit erscheint nicht zwingend plausibel. Aus unserer Sicht wären bei einer Auswertung des von den klinischen Krebsregistern beantworteten Fragebogens (Anhang B und C) ähnliche Bewertungen erfolgt wie für das GLA-Register und das RUBIN Register.“

„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.“

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 beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes⁶ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- GLA-Register
 - Erhebung unerwünschter Ereignisse
 - Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik gesundheitsbezogenen Lebensqualität
 - Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte
 - Definition weiterer Ein- und Ausschlusskriterien zur eindeutigen Abgrenzung der für die Fragestellung relevanten Patientenpopulation
 - Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze)
- RUBIN-Register
 - Erhebung unerwünschter Ereignisse

⁶ IQWiG A24-18: AbD-Konzept– Odronextamab (DLBCL)

- Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Definition weiterer Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte
- Definition weiterer Ein- und Ausschlusskriterien zur eindeutigen Abgrenzung der für die Fragestellung relevanten Patientenpopulation
- Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze)

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet eine anwendungsbegleitende Datenerhebung auch für die Wirkstoffe Epcoritamab und Loncastuximab tesirin (Beschlüsse vom 17. 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 Odronextamab 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.

Sofern aufgrund der erforderlichen Anpassungen des GLA-Registers und RUBIN-Registers eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

„Um die Dauer und entsprechend die Realisierbarkeit der AbD abschließend zu bewerten, sollten neben der reinen Beobachtungszeit weitere zeitliche Aspekte näher beleuchtet werden.“

„Aufgrund von bisher noch nicht publizierten Daten zum Gesamtüberleben getrennt nach den beiden Fragestellungen war es dem IQWiG nicht möglich eine orientierende Fallzahlschätzung durchzuführen. [...] Aus Sicht von BMS lässt sich dementsprechend die Realisierbarkeit einer AbD derzeit nicht abschließend bewerten.“

Pfizer Pharma GmbH

„[...] die Rekrutierung einer adäquaten Patientenzahl innerhalb eines adäquaten Zeitraums anhand der beiden vorgeschlagenen Register [ist] stark anzuzweifeln.“

„Das IQWiG veranschlagt für die AbD eine verschobene Nullhypothese (obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio = 0,2 bis 0,5). Pfizer zweifelt die Notwendigkeit dieses strikten Kriteriums an. Die Anpassung für Verzerrungen zwischen dem Odronextamab-Arm und Kontrollarm erfolgt bereits durch die Berücksichtigung aller relevanter Confounder. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass der Einfluss möglicher weiterer unbekannter Confounder so groß ist, dass die Effektschätzung maßgeblich verzerrt ist, sodass die verbliebene Rest-Unsicherheit nicht dazu führen sollte, dass das gesamte 95%-Konfidenzintervall unter dem vorgegebenen Schwellenwert von 0,2 bis 0,5 liegen muss. Dieser Rest-Unsicherheit wird auch bereits dadurch Rechnung getragen, dass die Aussagesicherheit per se herabgestuft wird. Pfizer ist der Meinung, dass im Fall der geplanten AbD zu Odronextamab mit einer hohen Kontrolle von Verzerrungen eine verschobene Nullhypothese nicht angemessen ist. Ähnlich der Vorgehensweise von Zulassungsbehörden bei kleinen Populationen sollte nach angemessener Confounder-Adjustierung lediglich der Punktschätzer über einem bestimmten Schwellenwert liegen.“

„Ohne [...] Fallzahlschätzungen ist die Durchführbarkeit einer AbD nicht zu beurteilen, insbesondere da anzunehmen ist, dass die Anzahl an tatsächlich rekrutierten Patient:innen [...] wahrscheinlich gering ist. Um einschätzen zu können, ob die AbD in einem sinnvollen Zeitrahmen durchführbar ist und aussagekräftige Ergebnisse liefern kann, müssten sowohl eine Abschätzung der für den Nachweis des geforderten Effekts notwendigen Patientenzahl als auch eine Einschätzung der tatsächlich rekrutierten Patient:innen vorliegen.“

Incyte Biosciences Germany GmbH

„Das genannte Indikationsgebiet stand und steht vor der Einführung weiterer, innovativer Therapieoptionen. Dies ist nicht nur in der Drittlinien-, sondern auch in der Zweitlinienbehandlung der Fall. Es ist bis zum Start der AbD mit einer erneuten Überarbeitung der Leitlinien zu rechnen. Aufgrund der erwartbar verbesserten Wirksamkeit der dann verfügbaren Therapieoptionen werden vermutlich weniger Patienten der Drittlinienbehandlung zugeführt werden. Würden also zum aktuellen Zeitpunkt im Rahmen einer statistischen Power-Berechnung die Patientenzahlen für Odronextamab und die Vergleichstherapien innerhalb der AbD festgelegt, würde dies eine deutliche Verlängerung der Laufzeit der AbD erforderlich machen. Diese wäre notwendig, um den Einschluss entsprechender Patientenkollektive in die AbD zu gewährleisten. Derzeit werden ca. 36 Monate Laufzeit angenommen, dies scheint aus Sicht der Incyte Biosciences GmbH auf Basis der Ausführungen oben eine deutliche Unterschätzung der erforderlichen Laufzeit.“

German Lymphoma Alliance

„Das GLA-R hat 2023 mit der Dokumentation von Patienten begonnen und es wurde bereits in kurzer Zeit eine große Anzahl (160 Pat. in 4 Monaten) an DLBCL Patienten dokumentiert. Wir gehen von einer jährlichen Neurekrutierung von 300-500 Patienten aus, von denen ca. 40-50% einen Krankheitsrückfall erleiden werden und damit im weiteren Verlauf potentielle Kandidaten für die Behandlung mit Odronextamab sein können.“

„Grundsätzlich spricht die GLA breit Zentren unterschiedlicher Versorgungsebenen an (stationäre VE und ambulante VE). Auch wenn die Therapiedurchführung mit bi-spezifischen Antikörpern im konkreten Fall in der Regel zunächst nur in größeren Zentren erfolgen wird, können im Verlauf in Deutschland eine Vielzahl von Versorgungseinrichtungen die Therapie durchführen. Eine Aktivierung aller potentiellen Zentren ist jedoch insbesondere durch die limitierten Ressourcen der Register und der Zentren nicht möglich. Als alternativen Mechanismus hat das GLA-R eine Struktur aufgebaut, die es ermöglicht über sogenannte „Remote-Zentren“ Daten von Patienten aus nicht GLA-R Registerpartner oder weiteren Zentren zu dokumentieren. Dies ermöglicht eine umfassendere projektspezifische Akquise von Patienten, die auch im Zuge einer AbD genutzt werden kann, um einen möglichst großen Anteil von Patienten zu erfassen.“

„Einschränkend muss zu der Zahl rekrutierbarer Patienten das kompetitive Behandlungsumfeld erwähnt werden. Die Einführung gleichartig wirkender Präparate im Vorfeld beim DLBCL und beim FL lässt eine verlässliche Abschätzung der Rekrutierung in den Therapiearm mit Odronextamab kaum zu. Es ist davon auszugehen, dass in Deutschland jedoch zunächst weniger als 100 DLBCL Patienten/Jahr mit Odronextamab behandelt werden.“

„Insbesondere die Zulassung anderer bi-spezifischer Antikörper, die zudem bereits länger in den Therapiealltag eingeführt worden sind, ist für die Generierung einer hohen Patientenzahl bezüglich des Einsatzes von Odronextamab in einer möglichen AbD problematisch. Da die Substanzen, bei bisher zu vermutender nicht grundsätzlich unterschiedlicher Wirkstärke, keiner AbD und keiner damit evtl. verbunden Vorbehaltlichkeit der Erstattung obliegen, kann dies zu einer präferentiellen Nutzung dieser therapeutischen Alternativen führen. Gleichzeitig darf die AbD nach unserer Einschätzung nicht zu einer präferentiellen Nutzung von Odronextamab führen.

Insgesamt sollte eine vorsichtige Fallzahlkalkulation durchgeführt werden, da die Konkurrenzsituation einerseits und die diverse und nicht vollständig abbildbare heterogene Versorgungsstruktur eine Herausforderung darstellen.“

Regeneron Pharmaceuticals

„Für Odronextamab im Indikationsgebiet DLBCL laufen aktuell die zwei randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien (RCT) OLYMPIA-3 (NCT06091865) und OLYMPIA-4 (NCT06230224).“

„Das IQWiG empfiehlt in seinem Konzept eine Beobachtungsdauer von drei Jahren und geht gleichzeitig von einem Rekrutierungszeitraum von weiteren drei Jahren aus [10]. Unter Berücksichtigung von Verfahrensfristen und Erfahrungswerten zur Zeitplanung von AbD wäre auf dieser Grundlage mit einer erneuten Nutzenbewertung im Jahr 2032 zu rechnen. Dem gegenüber stehen voraussichtliche Studienabschlüsse der beiden laufenden RCT zu Odronextamab im Jahr 2027 (OLYMPIA-4) bzw. 2028 (OLYMPIA-3). Entsprechend ist es – positive Studienergebnisse vorausgesetzt – möglich, dass zum Zeitpunkt einer erneuten Nutzenbewertung für Odronextamab im hier relevanten Anwendungsgebiet auf Grundlage einer AbD bereits eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Odronextamab in früheren Therapie-linien und Odronextamab anhand der jeweiligen RCT erfolgt ist.“

„Entscheidend für die Realisierbarkeit ist nicht eine theoretische Patientenzahl im Anwendungsgebiet, sondern die Anzahl an Patienten, die tatsächlich in die adjustierten Analysen einer AbD eingeschlossen werden können. Gegenüber der theoretischen Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet ist diese durch zentrale Faktoren wie die Registerabdeckung, die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie Verlusten durch Trimming im Rahmen von Propensity-Score-Analysen reduziert. Im IQWiG-Konzept finden sich bezüglich der Registerabdeckung für beide Register jeweils Beschreibungen wieder. Bei der Diskussion der Realisierbarkeit werden diese jedoch nicht herangezogen.“

„Das GLA-Register geht im ausgefüllten Fragebogen derzeit von einer 10 %-igen Abdeckung aller versorgenden Einrichtungen aus. Die Abdeckung im RUBIN-Register liegt mit 5 % deutlich niedriger. Ein Vergleich zwischen den Angaben zur Abdeckung (GLA-Register: 10 % angestrebt, RUBIN-Register: 5 % angegeben) und den tatsächlichen Rekrutierungszielen (GLA-Register: 500 pro Jahr) bzw. Rekrutierungszahlen (RUBIN-Register: 349 in 15 Jahren) deutet darauf hin, dass bereits der Einschluss von 500 Patienten pro Jahr bei einer angestrebten Abdeckung von 5 – 10 % eine große Herausforderung darstellen könnte.“

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 Fallzahlenszenarien.

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Odronextamab 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 7,5 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 Odronextamab und den Vergleichstherapien liefern keine hinreichenden Informationen für eine orientierende Fallzahlschätzung. Es erfolgt daher eine orientierende Betrachtung von Fallzahl Szenarien, in denen Effektgrößen für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Wirkstoff Odronextamab 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 65 %, 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 Odronextamab beruht auf den Annahmen der Cox-Regression, insbesondere der Annahme proportionaler Hazards. Es wurde ein Rekrutierungsverhältnisse von 1:1 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 0,35 bis 0,40 zum Vorteil von Odronextamab gegenüber der Vergleichstherapie.

Anhand dieser orientierenden Betrachtung von Fallzahl Szenarien 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.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

-

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 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 folgenden Beschluss gefasst:

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

„Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien“

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 1. Februar 2024

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 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Vom 1. Februar 2024

Inhalt

| | | |
|----|----------------------------------|---|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 4 |
| 4. | Verfahrensablauf | 4 |

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 Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Odronextamab ein.

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

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Odronextamab ist im August 2023 gestartet. Für den Wirkstoff Odronextamab liegt eine Orphan Designation der EMA vom 18. Juli 2022 (EU/3/22/2656) vor.

Im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit wurde eine Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Odronextamab für das für die Zulassung beantragte Indikationsgebiet „Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom“ durchgeführt. Gemäß Pressemitteilung des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Zulassung konkret für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei systemischen Vortherapien beantragt.¹

Im Rahmen der Studienrecherche durch den G-BA konnten nur einarmige Studien identifiziert werden (ELM-2 (NCT03888105²) und Glo-BNHL (NCT05991388³)). Im Nachgang zur Durchführung der Studienrecherche ergab sich durch die Anfrage beim pharmazeutischen Unternehmer, dass weitere klinische Studien in öffentlichen Studienregistern gemeldet wurden.

In Erwachsenen mit bisher unbehandeltem DLBCL führt der pharmazeutische Unternehmer die Studie OLYMPIA-3 (NCT06091865⁴) durch, bei der eine Kombinationstherapie aus Odronextamab mit CHOP gegenüber Rituximab in Kombination mit CHOP untersucht wird. In Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen einer Erstlinientherapie plant der pharmazeutische Unternehmer gemäß öffentlich verfügbarer Angaben eine Studie von Odronextamab als Monotherapie gegenüber einer Salvage-Induktionstherapie (ICE±R, DHAP±R, or GDP±R) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (OLYMPIA-4⁵). Aus diesen beiden vergleichenden Studien ist jedoch keine weitergehende Evidenz zu Patientinnen und Patienten nach mindestens zwei systemischen Vortherapien sowie bezogen auf die Studie OLYMPIA-3 zu einer Odronextamab Monotherapie zu erwarten.

¹ <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/odronextamab-receives-ema-filing-acceptance-treatment/>

² <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105>

³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991388?cond=NCT05991388&rank=1>

⁴ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06091865>

⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10429518/>

Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Odronextamab als Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom Zulassungsantrag umfasste Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage für diese Patientenpopulation 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.

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

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 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|---|
| AG AbD | 2. November 2023 7. Dezember 2023 5. Januar 2024 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Januar 2024 | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 1. Februar 2024 | Beschlussfassung |

Berlin, den 1. Februar 2024

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):

Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 1. Februar 2024 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 Odronextamab zur Behandlung von

„Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien“

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 Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Für den Vergleich einer Behandlung mit Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentierete 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 Odronextamab vom 1. Februar 2024
- Studienrecherche für den Wirkstoff Odronextamab vom 26. Oktober 2023
- Schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Stand: 26.10.2023)

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätestster Zeitpunkt der 3. Juni 2024 vorgesehen.

Odronextamab (DLBCL)

Bewertung gemäß § 35a SGB V



ABD-KONZEPT

Projekt: A24-18

Version: 1.0

Stand: 03.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1804

DOI: 10.60584/A24-18

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Odronextamab (DLBCL) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.02.2024

Interne Projektnummer

A24-18

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-18>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Odronextamab (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-18>.

Schlagwörter

Odronextamab, Lymphom – großzelliges – diffuses – B-Zell-, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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 seine 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

- Jana Göbel
- Lars Beckmann
- Simone Heß
- Simone Johner
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abkürzungsverzeichnis..... | vii |
| Kurzfassung | ix |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Fragestellung des Berichts | 2 |
| 3 Projektverlauf..... | 5 |
| 4 Methoden | 6 |
| 5 Ergebnisse | 9 |
| 5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Odronextamab | 9 |
| 5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 9 |
| 5.3 Verfügbare Datenquellen | 12 |
| 5.3.1 Informationsbeschaffung | 13 |
| 5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Odronextamab | 13 |
| 5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen | 14 |
| 5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen | 16 |
| 5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung | 16 |
| 5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern..... | 17 |
| 5.4.2 Charakterisierung der Register..... | 18 |
| 5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V | 20 |
| 5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register | 20 |
| 5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register | 20 |
| 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 | 35 |

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| 6 | Fazit | 38 |
| 7 | Literatur | 42 |
| Anhang A | Suchstrategien | 49 |
| Anhang B | Rückmeldung zum GLA-Register | 50 |
| Anhang C | Rückmeldung zum RUBIN-Register | 68 |
| Anhang D | Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register | 90 |
| D.1 | GLA-Register..... | 91 |
| D.2 | RUBIN-Register..... | 93 |
| Anhang E | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) | 95 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | xvii |
| Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 11 |
| Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Odronextamab als Monotherapie nach ≥ 2 vorherigen Therapielinien | 14 |
| Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern | 17 |
| Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 38 |
| Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GLA-Register | 91 |
| Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register | 93 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------------|--|
| AbD | anwendungsbegleitende Datenerhebung |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| DLBCL | diffus großzelliges B-Zell-Lymphom |
| CAR | chimärer Antigenrezeptor |
| CD | Cluster-of-Differentiation |
| CRS | Zytokin-Freisetzungssyndrom |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DRKS | Deutsches Register Klinischer Studien |
| eCRF | Electronic Case Report Form |
| EMA | European Medicines Agency |
| 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 |
| ICANS | Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| iOMEDICO | International Organisation of Medical Oncology |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRDiRC | International Rare Diseases Research Consortium |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| PICO | Population, Intervention, Comparison, Outcome |
| PRO | Patient-Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RR | relatives Risiko |
| RUBIN | Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| SAP | Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TLN | Tumorregister lymphatische Neoplasien |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.02.2024 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 Odronextamab beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien.

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 Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Für Patientinnen und Patienten, für die eine chimäre-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt (Fragestellung 1):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Tisagenlecleucel,
 - Axicabtagen-Ciloleucel,
 - Lisocabtagen maraleucel,
 - einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,
 - einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommen.
- Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen.
- Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
- Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
 - Tafasitamab + Lenalidomid,
 - Monotherapie Pixantron,
 - Bestrahlung.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommen.
- Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der EU noch keine Zulassung für Odronextamab vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

Methoden

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Odronextamab
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
 - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
 - In dem Indikationsregister werden auch Daten von 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, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

Odronextamab ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) vorlagen. Über die weiteren Recherchen wurden die 3 laufenden Studien ELM-1, ELM-2 und Glo-BNHL identifiziert.

Die offene 1-armige Studie ELM-1 umfasst 2 Teile: In Teil A wird die intravenöse und in Teil B die subkutane Applikation von Odronextamab in einer Dosisescalations- und Dosisexpansionsphase bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder chronisch lymphatischer Leukämie (letztere nur in Teil A) untersucht. Für die Aufnahme in Teil B müssen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 1 bis 3A oder DLBCL zusätzlich mindestens 2 vorherige systemische Therapielinien erhalten haben. Der primäre Endpunkt sind unerwünschte Ereignisse (UEs) und die Gesamtansprechrate (nur Teil A). Das Studienende wird für Dezember 2025 erwartet.

Bei der offenen 1-armigen Studie ELM-2 können erwachsene Patientinnen und Patienten in 5 krankheitsspezifische Kohorten (unter anderem DLBCL) eingeschlossen werden. Zum Einschluss müssen Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien ein Rezidiv aufweisen oder refraktär gegen diese sein. Der primäre Endpunkt ist die objektive Ansprechrate gemäß Lugano-Kriterien. Das Studienende wird für Februar 2028 erwartet.

Bei der Studie Glo-BNHL handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Plattformstudie mit adaptiven bayesschem Design. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten ≤ 25 Jahren mit B-Zell NHL (u. a. DLBCL), sofern sie refraktär sind bzw. ein Rezidiv nach ≥ 1 vorherigen systemischen Therapielinie aufweisen. Zu Beginn der Studie sind folgende 3 parallele Behandlungsgruppen vorgesehen: 1. bispezifische Antikörper (Odronextamab), 2. Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit Standard-Chemotherapie, 3. CAR-T-Zelltherapien. Geplant ist eine Stichprobengröße von 15 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm, welche

auf maximal 30 Patientinnen und Patienten erweitert werden kann. Der primäre Endpunkt ist das objektive Ansprechen. Das Studienende wird für Mai 2033 erwartet.

Die beiden Studien ELM-1 und ELM-2 sind nicht vergleichend angelegt und somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für die Plattformstudie Glo-BNHL, die ausschließlich Patientinnen und Patienten ≤ 25 Jahre untersucht, wird eine nur sehr geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten, für die zudem unklar ist, ob sie dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen, eingeschlossen. Somit stellen diese Studien keine geeignete Datenquelle für die AbD dar. Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

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.

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. 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.

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 der Patientinnen und Patienten und Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten ist laut Registerbetreibenden im RUBIN-Register ab 2024 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. 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.

Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister, die die Einschlusskriterien erfüllen. 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. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister. Die klinischen Krebsregister sind in ihrer derzeitigen Form insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für DLBCL spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Odronextamab. Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern.

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 einer der beiden Fragestellungen (siehe PICO unten) zugeordnet werden können.

Für das RUBIN-Register ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Für das GLA-Register liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Angaben zur Patientenzahl vor.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V 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.

Die Eignung als primäre Datenquelle ist fragestellungsspezifisch zu beurteilen. Fragestellung 1 umfasst als zweckmäßige Vergleichstherapie neben einer Stammzelltransplantation insbesondere CAR-T-Zelltherapien, für welche behandelnde Zentren bzw. Kliniken spezifische

qualitätssichernde Anforderungen erfüllen müssen. Unter der Annahme dieser Versorgungsstruktur ist zum jetzigen Zeitpunkt davon auszugehen, dass das GLA-Register dank des Netzwerks aus großen Praxen und Kliniken die verschiedenen Therapieoptionen in Fragestellung 1 voraussichtlich besser abbilden kann. Fragestellung 2 hingegen umfasst vor allem Immunchemotherapien als Vergleichstherapien, die auf allen Versorgungsebenen verabreicht werden. Aus diesem Grund wäre für Fragestellung 2 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.

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 den vorliegenden Fragestellungen ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ELM-2 zu Odronextamab und der publizierten Überlebenszeiten der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten CAR-T-Zelltherapien (Fragestellung 1) oder Immunchemotherapien (Fragestellung 2) ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre.

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, soll eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Odronextamab gegenüber der Vergleichstherapie vorgenommen werden. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Prognosen zwischen den Patientengruppen der beiden Fragestellungen der AbD (kurative vs. palliative Intention, siehe PICO-Schema) ist davon auszugehen, dass sich die Überlebenszeiten zwischen den beiden Patientengruppen deutlich unterscheiden. Entsprechend lassen auch nur fragestellungsbezogene Fallzahlschätzungen eine sinnvolle Einschätzung zur Durchführbarkeit der AbD zu.

Mangels Daten zum Gesamtüberleben differenziert nach Fragestellung wird in der vorliegenden Situation auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet.

Gemäß den letzten Beschlüssen zu Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet (z. B. Epcoritamab oder Tisagenlecleucel) ist eine jährliche Patientenzahl von circa 1050 bis 1900 Patientinnen und Patienten zu erwarten. Dabei wird von einer jährlichen Anzahl von circa 525 bis 1200 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt (Fragestellung 1), und von circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2), ausgegangen. Vor dem Hintergrund der vorliegenden

Patientenzahlen im Anwendungsgebiet erscheint es unabhängig vom Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung sinnvoll eine AbD durchzuführen, um aussagekräftige Ergebnisse für Odronextamab im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu generieren, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen.

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 Odronextamab 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 Odronextamab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

| | Fragestellung 1 | Fragestellung 2 |
|----------------|---|---|
| P(opulation) | erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt ^a | für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^b |
| I(ntervention) | Odronextamab | |
| C(omparison) | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel, ▪ Axicabtagen-Ciloleucel, ▪ Lisocabtagen maraleucel, ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^e | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron, ▪ Bestrahlung |

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

| | |
|--|--|
| O(utcome) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Scheitern des kurativen Therapieansatzes^f (nur Fragestellung 1) ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - schwerwiegende / schwere Neutropenie - Tumorlysesyndrom (TLS) - Graft-versus-Host-Disease (GvHD) (nur Fragestellung 1) - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen (nur Fragestellung 2) |
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>c. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen.</p> <p>e. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>f. Nichterreichen einer Remission bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter Remission. Bei ausreichend langer Beobachtungszeit kann auch das eigentlich interessierende Gegenereignis, also die Kuration, als Endpunkt betrachtet werden.</p> <p>CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; SOC: Systemorganklasse</p> | |

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Odronextamab 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 einer der beiden Fragestellungen zugeordnet werden können.
- Die Eignung als primäre Datenquelle ist fragestellungsspezifisch zu beurteilen. Während das GLA-Register dank des Netzwerks aus großen Praxen und Kliniken voraussichtlich die verschiedenen Therapieoptionen in Fragestellung 1 besser abbildet, wäre für Fragestellung 2 eine Kombination beider Register ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen.
- Die AbD zu Odronextamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt 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 Datenkonstellation nicht möglich.
 - Allein aus den methodischen Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung ergibt sich, dass insgesamt mindestens 100 Patientinnen und Patienten pro Fragestellung eingeschlossen werden müssen. Im RUBIN-Register ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten. Für das GLA-Register liegen derzeit keine Angaben zu Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor.
 - Gemäß den letzten Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine jährliche Patientenzahl von circa 1050 bis 1900 Patientinnen und Patienten zu erwarten (circa 525 bis 1200 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2).

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 im Register, 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 Odronextamab als Monotherapie gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen würden. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation aufgrund fehlender Daten auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet werden muss, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll eine AbD durchzuführen.

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 ein ausreichend großer Effekt beobachtet 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 Odronextamab

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 [1]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [2]. Dem entsprechend kann der G-BA zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen 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 01.02.2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Odronextamab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

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.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien.

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 Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Für Patientinnen und Patienten, für die eine chimäre-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt (Fragestellung 1):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Tisagenlecleucel,
 - Axicabtagen-Ciloleucel,
 - Lisocabtagen maraleucel,
 - einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder

- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)
gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,
- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommen.
- Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen.
- Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
- Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
 - Tafasitamab + Lenalidomid,
 - Monotherapie Pixantron,
 - Bestrahlung.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommen.
- Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der EU noch keine Zulassung für Odronextamab vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 01.02.2024 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 Odronextamab 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 Odronextamab zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Odronextamab

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Odronextamab 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, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Odronextamab gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und ICTRP
- 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 (Odronextamab [Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen]; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand Oktober 2023) [4] herangezogen.

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
 - 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

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 [2]).
- 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 versorgungsnaher Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Odronextamab

Das zentrale Zulassungsverfahren für Odronextamab startete im August 2023 bei der EMA [5]. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag noch keine Positive Opinion durch die EMA und entsprechend auch keine Zulassung in der EU vor.

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA wurden für Odronextamab ausschließlich 1-armige Studien identifiziert [6]. Im Nachgang zur Durchführung der Studienrecherche ergab sich durch eine Anfrage des G-BA beim pU, dass weitere klinische Studien in öffentlichen Studienregistern gemeldet wurden. Bei Erwachsenen mit bisher unbehandeltem DLBCL führt der pU die Studie OLYMPIA-3 [7] durch, bei der eine Kombinationstherapie aus Odronextamab mit CHOP gegenüber Rituximab in Kombination mit CHOP untersucht wird. Bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen einer Erstlinientherapie plant der pU eine Studie von Odronextamab als Monotherapie gegenüber einer Salvage-Induktionstherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (OLYMPIA-4 [8]). Aus den beiden vergleichenden Studien ist jedoch keine weitergehende Evidenz zu Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 systemischen Vortherapien sowie bezogen auf die Studie OLYMPIA-3 zu einer Odronextamab Monotherapie zu erwarten.

Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine direkt vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Odronextamab als Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierten Patientenpopulationen 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 Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierten Patientenpopulationen.

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 [9,10]. 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 [9]. Ein Teil der Patientinnen und Patienten leidet darüber hinaus unter

Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß und / oder Gewichtsabnahme (B-Symptome) [9,10]. 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 [9,11].

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. Patientinnen und Patienten, für die diese Therapieoptionen nicht mehr infrage kommen, werden häufig in primär palliativer Intention behandelt [9,10].

Odronextamab ist ein bispezifischer Cluster-of-Differentiation-20(CD20)×CD3 Antikörper, der 2 Antigen-bindende Fragmente aufweist und gleichzeitig über CD3 an T-Zellen und über CD20 an B-Zellen binden und eine T-Zell-vermittelte Zytotoxizität hervorrufen kann [12]. CD20 wird auf der Oberfläche sowohl von gesunden als auch malignen B-Zellen exprimiert.

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 (mehreseitige Tabelle)

| | Fragestellung 1 | Fragestellung 2 |
|----------------|--|---|
| P(opulation) | erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt ^a | für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^b |
| I(ntervention) | Odronextamab | |
| C(omparison) | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel, ▪ Axicabtagen-Ciloleucel, ▪ Lisocabtagen maraleucel, ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^e | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron, ▪ Bestrahlung |
| O(utcome) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Scheitern des kurativen Therapieansatzes^f (nur Fragestellung 1) ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - schwerwiegende / schwere Neutropenie - Tumorlysesyndrom (TLS) - Graft-versus-Host-Disease (GvHD) (nur Fragestellung 1) - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen (nur Fragestellung 2) | |

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

| |
|---|
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>c. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vorthherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen.</p> <p>e. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>f. Nichterreichen einer Remission bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter Remission. Bei ausreichend langer Beobachtungszeit kann auch das eigentlich interessierende Gegenereignis, also die Kuration, als Endpunkt betrachtet werden.</p> <p>CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; SOC: Systemorganklasse</p> |
|---|

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt der G-BA die Patientinnen und Patienten in 2 Fragestellungen. Während der G-BA für Fragestellung 1 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von CAR-T-Zelltherapien, einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation benennt, kommen diese Therapieoptionen für die Patientinnen und Patienten in Fragestellung 2 nicht infrage. Somit unterscheiden sich die Fragestellungen grundsätzlich hinsichtlich der Prognose und des Therapieziels (kurativ vs. palliativ) der Patientinnen und Patienten.

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

5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Odronextamab

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 23.04.2024).

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 09.02.2024, Suchstrategien in Anhang A).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 23.04.2024).

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

Odronextamab ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der EMA und der FDA vorlagen. Zum Zulassungsverfahren bei der FDA gibt der pU in einer Pressemitteilung Ende März 2023 an, dass von der FDA ein Complete Response Letter bezüglich des Zulassungsantrags von Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet ausgestellt wurde [13]. Der Erhalt eines Complete Response Letters weist darauf hin, dass der Zulassungsantrag in seiner jetzigen Form nicht genehmigt wurde [14].

Über die Recherche in Studienregistern wurden 3 laufende Datenerhebungen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Odronextamab als Monotherapie nach ≥ 2 vorherigen Therapielinien

| Studie | Verfügbare Dokumente | | | |
|--|------------------------------------|--|-----------------|------------------------------------|
| | Zulassungsunterlagen der EMA / FDA | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern | G-BA-Unterlagen | Publikation und sonstige Dokumente |
| Laufende und geplante Datenerhebungen | | | | |
| ELM-1 | nein | ja [15] / nein | nein | ja [12] |
| ELM-2 | nein | ja [16-18] / nein | nein | ja [19] |
| Glo-BNHL | nein | ja [20] / nein | nein | ja [21,22] |
| EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss | | | | |

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen

ELM-1

Bei der Studie ELM-1 handelt es sich um eine laufende, offene 1-armige Phase-1-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Odronextamab bei Patientinnen und Patienten mit CD20-positiven B-Zell-Malignomen. Die Studie umfasst 2 Teile: In Teil A wird die intravenöse und in Teil B die subkutane Applikation von Odronextamab in einer Dosisescalations- und Dosisexpansionsphase bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell NHL oder chronisch lymphatischer Leukämie (letztere nur in Teil A) untersucht. Eingeschlossen werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose des B-Zell NHL gemäß den Kriterien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institutes (Teil A) oder gemäß WHO-Klassifikation von 2017 (Teil B) und einer aktiven Erkrankung, die auf vorherige Therapien nicht angesprochen hat, und für die es keine Standardtherapieoptionen gibt. Zusätzlich müssen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 1 bis 3A oder DLBCL (mit oder ohne vorheriger CAR-T-Zelltherapie) für die Aufnahme in Teil B mindestens 2 vorherige systemische Therapielinien erhalten haben, darunter ein Anti-CD20-Antikörper und ein Alkylierungsmittel. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind Patientinnen und Patienten, die ein primäres Lymphom oder eine relevante Erkrankung des Zentralnervensystems aufweisen.

Darüber hinaus gibt es eine krankheitsspezifische Expansionskohorte, in die Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie aufgenommen werden.

Der primäre Endpunkt der Studie sind unerwünschte Ereignisse (UEs) und die Gesamtansprechraten (nur Teil A). Das Studienende wird für Dezember 2025 erwartet.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zu der geplanten Studie noch nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

ELM-2

Bei der Studie ELM-2 handelt es sich um eine laufende, offene, 1-armige Phase-2-Studie zur Untersuchung der Anti-Tumoraktivität und Sicherheit von Odronextamab bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell NHL.

Erwachsene Patientinnen und Patienten können in folgende 5 krankheitsspezifische Kohorten eingeschlossen werden: DLBCL, follikuläres Lymphom Grad 1 bis 3A, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom und andere B-Zell NHL Subtypen. Zum Einschluss in die Studie müssen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder follikulärem Lymphom Grad 1 bis 3A nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien (darunter ein Anti-CD20-Antikörper und ein Alkylierungsmittel) ein Rezidiv aufweisen oder refraktär gegen diese sein. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind Patientinnen und Patienten, die ein primäres Lymphom des Zentralnervensystems aufweisen oder in ihrer Vorgeschichte eine allogene Stammzelltransplantation oder vorherige CAR-T-Zelltherapie erhielten.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrage gemäß der Lugano-Kriterien. Das Studienende wird für Februar 2028 erwartet.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zu der geplanten Studie noch nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Glo-BNHL

Bei der Studie Glo-BNHL handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Plattformstudie mit adaptivem bayesschem Design, die die Sicherheit und Wirksamkeit neuartiger Wirkstoffe für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidiviertem und / oder refraktärem B-Zell NHL untersuchen soll.

Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten ≤ 25 Jahren mit B-Zell NHL (u. a. DLBCL), sofern sie refraktär sind bzw. ein Rezidiv nach einer bzw. mehreren vorherigen systemischen Therapielinien aufweisen. Zu Beginn der Studie sind folgende 3 parallele Behandlungsgruppen vorgesehen: 1. bispezifische Antikörper (Odronextamab), 2. Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit Standard-Chemotherapie, 3. CAR-T-Zelltherapien. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn eine allogene, innerhalb von 45 Tagen eine autologe Stammzelltransplantation oder innerhalb von 28 Tagen (Arm 1) bzw. 42 Tagen (Arm 2) eine CAR-T-Zelltherapie oder andere zelluläre Therapie erhalten haben.

Geplant ist in jedem Behandlungsarm oder jeder relevanten Untergruppe eine Stichprobengröße von 15 Patientinnen und Patienten zu erreichen. Sofern die beobachteten Studienergebnisse für die ersten 15 Patientinnen und Patienten ausreichend vielversprechend

sind, um eine Zulassungsentscheidung zu treffen, und sofern weitere Daten (z. B. zur Bestätigung der Wirksamkeit oder Sicherheit) erforderlich sind, wird eine Erweiterungskohorte zur Rekrutierung von bis zu 15 weiteren Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen. Die Patientinnen und Patienten werden mindestens 2 Jahre nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das objektive Ansprechen. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und UEs. Die Datenerhebung für den primären Endpunkt ist bis Mai 2031 vorgesehen. Das Studienende wird für Mai 2033 erwartet.

Potenziell werden in der Studie Glo-BNHL entsprechend der Einschlusskriterien auch Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung eingeschlossen. Mit einer geplanten Stichprobengröße von insgesamt 15 bzw. maximal 30 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm stellt die Studie jedoch absehbar keine geeignete Datenquelle für die AbD dar. Darüber hinaus werden in die Plattformstudie ausschließlich Patientinnen und Patienten ≤ 25 Jahren eingeschlossen. Das mediane Alter von Patientinnen und Patienten mit DLBCL liegt jedoch bei etwa 65 Jahren [9]. Damit bildet die Studie nur einen sehr kleinen Altersbereich der für die AbD relevanten Patientenpopulation ab.

Abgeschlossene Datenerhebungen

Durch die Recherche wurden keine abgeschlossenen Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wurden durch die Registerrecherche 3 laufende Datenerhebungen identifiziert.

Die Studien ELM-1 und ELM-2 sind nicht vergleichend angelegt und somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für die Plattformstudie Glo-BNHL, die ausschließlich Patientinnen und Patienten ≤ 25 Jahre untersucht, wird eine nur sehr geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten, für die zudem unklar ist, ob sie dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen, eingeschlossen. Somit stellen diese Studien keine geeignete Datenquelle für die AbD dar.

Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

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 [2]. 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 Odronextamab 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 (Odronextamab [Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom]; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern) [4] herangezogen. Die dort identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 29.09.2023) wurden dahin gehend geprüft, ob sie sich gemäß Einschlusskriterien als primäre Datenquelle für die AbD eignen.

Durch die Suche wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation DLBCL eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4). Zusätzlich ist die nachfolgende Tabelle um weitere Dokumente ergänzt, welche durch die Registerbetreibenden zur Verfügung gestellt wurden.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

| | Verfügbare Dokumente | | |
|--|--|----------------------------|--------------------|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Eintrag in Studienregister | Sonstige Dokumente |
| Identifizierte Indikationsregister | | | |
| GLA-Register | nein | nein | ja [23,24] |
| RUBIN | nein | ja [25] | ja [26] |
| GLA: German Lymphoma Alliance; RUBIN: Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies | | | |

Klinische Krebsregister

Über die oben beschriebenen identifizierten Register hinaus wurden die klinischen Krebsregister [27-31] identifiziert. 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 [32]. Die klinischen Krebsregister sollen daher grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen und damit auch solche mit rezidivierten oder refraktärem DLBCL ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der 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 [33]. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und dem Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden.

Die Eignung der klinischen Krebsregister wurde erst kürzlich im Konzept der AbD zu Talquetamab [34] geprüft und ausführlich beschrieben. Auf eine erneute Anfrage an den Verbund der klinischen Krebsregister Deutschland wurde daher verzichtet.

Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht ist langfristig davon auszugehen, dass die klinischen Krebsregister annähernd Vollzähligkeit für die onkologischen Erkrankungen erreichen werden. Die klinischen Krebsregister eignen sich in ihrer derzeitigen Form jedoch noch nicht als primäre Datenquelle für eine AbD zu Odronextamab. Insbesondere ist der gesetzlich festgelegte Basisdatensatz [28,35] für die AbD nicht umfassend genug [36]. Daher werden diese im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung der Krebsregisterdaten langfristig ändern [37]. 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 soll.

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 [23,24]. 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 ist laut Registerbetreibenden im RUBIN-Register ab 2024 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.

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

Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibenden

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 des RUBIN-Registers jeweils zu einem Videomeeting eingeladen, in dem erste Punkte, z. B. zum Umfang der Dokumentation der interessierenden Patientenpopulation, abgefragt wurden.

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Im Anschluss an das Videomeeting wurden die Kontaktpersonen des GLA-Registers und des RUBIN-Registers 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 B und der des RUBIN-Registers in Anhang C aufgeführt.

Durch die Registerbetreibenden des GLA-Registers wurde neben dem Fragebogen auch das Registerprotokoll und der annotierte Erhebungsbogen übermittelt. Für das RUBIN-Register stand neben dem Fragebogen auch das Registerprotokoll zur Verfügung.

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 [2]. 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 Odronextamab ist. In Anhang D ist jeweils 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 Odronextamab 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 den Fragestellungen 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 [38] prospektiv festgelegt wird (siehe Anhang B). 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 Odronextamab 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.

Vollzähligkeit im GLA-Register

Das GLA-Register hat im Jahr 2023 mit der Dokumentation von Patientinnen und Patienten mit DLBCL begonnen und plant im Sommer 2024 eine erste Analyse von 1000 Patientinnen und Patienten mit DLBCL. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine weiteren Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet im Register dokumentiert sind. Da eine vollständige Erhebung von Datensätzen aus den Zentren (pro-/retrospektive Erhebung) vorgesehen und möglich ist, gehen die Registerbetreibenden davon aus, dass Teilpopulationen repräsentativ und in ausreichender Zahl im Register abgebildet sind. Zudem schätzen die Registerbetreibenden die Vollzähligkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland als sehr gut ein. Begründet wird dies unter anderem damit, dass die Therapie zunächst in Kliniken oder sehr großen Praxen erfolgen wird und diese insbesondere und teilweise exklusiv Teil des GLA-Registers sind (siehe Anhang B). Ziel des GLA-Registers ist es, jährlich mindestens 10 % der diagnostizierten Patientinnen und Patienten 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. Die tatsächlich benötigte Patientenzahl für eine AbD zu Odronextamab in der vorliegenden Indikation ist unklar, da im vorliegenden Konzept eine orientierende Fallzahlschätzung nicht möglich war (siehe auch Abschnitt 5.5.2). Für die Durchführbarkeit der AbD müssen allein aus den methodischen Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung mindestens 100 Patientinnen und Patienten pro Fragestellung eingeschlossen werden (siehe auch Abschnitt 5.5.2). In Abhängigkeit von der Größe der zu beobachtenden Effekte sind deutlich höhere Fallzahlen notwendig.

Aufgrund der fehlenden Angaben zur Patientenzahl ist unklar, inwiefern diese zeitnah erreicht werden kann. Sofern die Patientenzahl nicht zeitnah erreicht werden kann, 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für eine AbD Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, von denjenigen abgrenzbar sein, für die diese Therapien nicht mehr 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 B).

Die Kriterien für die Zuteilung der Patientinnen und Patienten in die beiden Fragestellungen 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 B).

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 [39] 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

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 B).

Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Odronextamab 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 B). 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 [2].

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 Odronextamab 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 zu den Fragestellungen 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-NHL-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 C). 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 Odronextamab 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 88 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 15.03.2024). 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 [40]. Zudem geben

die Registerbetreibenden beispielsweise an, dass Stammzelltransplantationen lediglich im Rahmen der Zweitlinientherapie und bisher noch keine CAR-T-Zelltherapien dokumentiert wurden. 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 C).

Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Die tatsächlich benötigte Patientenzahl für eine AbD zu Odronextamab in der vorliegenden Indikation ist unklar, da im vorliegenden Konzept eine orientierende Fallzahlschätzung nicht möglich war (siehe auch Abschnitt 5.5.2). Für die Durchführbarkeit der AbD müssen allein aus den methodischen Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung mindestens 100 Patientinnen und Patienten pro Fragestellung eingeschlossen werden. In Abhängigkeit von der Größe der zu beobachtenden Effekte sind deutlich höhere Fallzahlen notwendig.

Um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten, ist daher wahrscheinlich eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig. Gemäß Aussage der Registerbetreibenden sei eine Teilnahme weiterer Zentren möglich. Sofern die benötigte Patientenzahl allerdings nicht zeitnah erreicht werden kann, 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 eine Unterscheidung zwischen den beiden Fragestellungen möglich ist. Dafür müssten Kriterien für die Eignung/Nichteignung für eine Stammzelltransplantation bzw. CAR-T-Zelltherapie definiert werden (siehe Anhang C).

Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten muss sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig einer Fragestellung zugeordnet werden können. Die Kriterien für die Zuteilung der Patientinnen und Patienten in die jeweilige 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).

Dokumentation der Therapieentscheidung im RUBIN-Register

Die Registerbetreibenden geben an, dass das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung nicht dokumentiert wird (siehe Anhang C). Eine entsprechende Dokumentation ist jedoch

insbesondere bei Fragestellung 1, in der die Stammzelltransplantation und CAR-T-Zelltherapien als zweckmäßige Vergleichstherapien benannt sind, von besonderer Bedeutung. Da bei der Behandlung mit CAR-T-Zellen oder einer Stammzelltransplantation eine intensive Therapie (z. B. Leukapherese und lymphodepletierende Chemotherapie) bereits vor der eigentlichen Applikation der CAR-T-Zellen bzw. Stammzelltherapie erforderlich ist, sollte bereits ab dem Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Tumorboard eine Dokumentation der Therapie erfolgen. Gleichzeitig ist diese Information auch ggf. für die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu einer der beiden Fragestellungen von Bedeutung (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Erhebung unerwünschter Ereignisse im RUBIN-Register

Unerwünschte Ereignisse (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 C).

Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Odronextamab 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 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 [2].

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 Odronextamab soll mit dem einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [2].

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.

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. Die Eignung als primäre Datenquelle ist – wie im Folgenden ausgeführt – fragestellungsspezifisch zu beurteilen.

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. Aufgrund fehlender Angaben zu der Patientenzahl ist die Vollständigkeit und Repräsentativität der interessierenden Patientenpopulation unklar. 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 Monat) 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 [40]. Die Registerbetreibenden

geben beispielsweise an, dass Stammzelltransplantationen lediglich im Rahmen der Zweitlinientherapie und bisher noch keine CAR-T-Zelltherapien dokumentiert wurden. 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 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 in Abhängigkeit von der Fragestellung

Basierend auf der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das Anwendungsgebiet in 2 Fragestellungen unterteilt. Fragestellung 1 umfasst als zweckmäßige Vergleichstherapie neben einer Stammzelltransplantation insbesondere CAR-T-Zelltherapien, für deren Anwendung behandelnde Zentren bzw. Kliniken spezifische qualitätssichernde Anforderungen erfüllen müssen [41].

Unter der Annahme dieser Versorgungsstruktur ist zum jetzigen Zeitpunkt davon auszugehen, dass das GLA-Register dank des Netzwerks aus großen Praxen und Kliniken die verschiedenen Therapieoptionen in Fragestellung 1 voraussichtlich besser abbilden kann als das RUBIN-Register. Fragestellung 2 hingegen umfasst vor allem Immunchemotherapien als Vergleichstherapien, die auf allen Versorgungsebenen verabreicht werden. Aus diesem Grund wäre für Fragestellung 2 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 Odronextamab 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 Fragestellungen im Register

In dem für die AbD erhobenen Datensatz muss sichergestellt werden, dass die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen eindeutig voneinander abgegrenzt werden können. Eine Möglichkeit, dies zu gewährleisten, wäre, Kriterien zur Unterscheidung der beiden Populationen (z. B. analog zur DGHO-Leitlinie „CAR-T-fähig“ und „Frail, nicht CAR-T-fähig“ [10]) zu identifizieren und vorab über im Register zu erhebenden 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 [10], die S3 Leitlinie der AWMF [9] besagt, dass die Kriterien zur Wahl vielfältig sind und im individuellen Fall abgewogen werden müssen. Es ist somit fraglich, ob anhand von im Register erhobenen Patientencharakteristika die Fähigkeit zur CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation eindeutig abgebildet werden kann. Als Alternative könnte zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Odronextamab 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 zu einer der beiden Fragestellungen eindeutig möglich. Auf der Vergleichsseite ist die eindeutige Zuordnung zur jeweiligen Fragestellung über die zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung gewählte Therapiestrategie direkt möglich. Voraussetzung dafür ist eine Dokumentation der Therapieentscheidung im Register (siehe auch Abschnitt 5.4.3.2).

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 Fragstellung(en) der AbD (Vergleich von Odronextamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Odronextamab) 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 / oder 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 Odronextamab 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 (die notwendige Fallzahl) bzw. Ereignisse (die

notwendige 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 den vorliegenden Fragestellungen ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit.

Zum Gesamtüberleben sind für Odronextamab bislang keine Ergebnisse in Fachzeitschriften publiziert. Für den finalen Datenschnitt der Studie ELM-2 liegen Angaben zum Gesamtüberleben lediglich in Form einer Pressemitteilung vor. In diese Studie wurden Patientinnen und Patienten mit DLBCL eingeschlossen, die nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien ein Rezidiv aufweisen oder refraktär gegen diese sind. Den dort berichteten Ergebnissen zu Odronextamab der Studie ELM-2 lässt sich entnehmen, dass 42,9 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [33,7 %; 51,8 %]) bzw. 31,6 % (95 %-KI: [22,4 %; 41,4 %]) der Patientinnen und Patienten nach 12 Monaten bzw. 24 Monaten noch leben. Die mediane Beobachtungszeit der Wirksamkeitseindpunkte betrug 29,9 Monate (20,4 bis 32,6 Monate), die mediane Überlebenszeit wurde mit 9,2 Monaten (95 %-KI: [6,5 Monate; 12,7 Monate]) angegeben [44].

Für die Vergleichstherapien unterscheiden sich die medianen Überlebenszeiten je nach Fragestellung. Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen und Patienten, die mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel behandelt und im Median 63,1 Monate bzw. 19,9 Monate nachbeobachtet wurden, betrug 25,8 Monate [45] bzw. 27,3 Monate [46]. Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen und Patienten, die mit 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 [47] bzw. 11,5 Monate [48].

Zur Beobachtung deutlicher Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben sollten für beide Fragestellungen die Patientinnen und Patienten bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 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 [49]) 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.

Schätzungen zum Umfang der AbD

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, soll eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Odronextamab gegenüber der Vergleichstherapie vorgenommen werden.

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Prognosen zwischen den Patientengruppen der beiden Fragestellungen der AbD (kurative vs. palliative Intention, siehe PICO-Schema) ist davon auszugehen, dass sich die Überlebenszeiten zwischen den beiden Patientenpopulationen deutlich unterscheiden. Entsprechend lassen auch nur fragestellungsbezogene Fallzahlschätzungen eine sinnvolle Einschätzung zur Durchführbarkeit der AbD zu.

Intervention

Zum Endpunkt Gesamtüberleben liegen für Odronextamab bislang lediglich für die Studie ELM-2 vereinzelte Angaben vor. Die DLBCL-Kohorte der 1-armigen Studie ELM-2 war zum Datenschnitt am 31.01.2023 vollständig erfasst. Für 141 Patientinnen und Patienten lagen Daten zur Sicherheit und für 127 Patientinnen und Patienten Daten zur Wirksamkeit vor [19]. Insgesamt betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 26,2 Monate und das mediane Gesamtüberleben wird in einer Pressemitteilung für die Gesamtpopulation mit 9,2 Monaten (95 %-KI: [6,5 Monate; 12,7 Monate]) angegeben [44]. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ELM-2 zu Odronextamab leben nach 12 Monaten noch 42,9 % (95 %-KI: [33,7 %; 51,8 %]) der Patientinnen und Patienten und nach 24 Monaten noch 31,6 % (95 %-KI: [22,4 %; 41,4 %]) der Patientinnen und Patienten [44].

Angaben oder Anhaltspunkte dazu, wie sich die in der ELM-2 Studie untersuchte Patientenpopulation auf die beiden Fragestellungen der AbD verteilen, liegen nicht vor.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Vergleichstherapien von Fragestellung 1 liegt eine zusammenfassende Publikation von Westin 2021 [50] zu den 3 CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel und für die Vergleichstherapien von Fragestellung 2 unter anderem publizierte Ergebnisse zu Tafasitamab + Lenalidomid [47] und das Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin [48] vor. Analog zu der Intervention liegen die

Ergebnisse nicht unterteilt nach Fragestellung vor. Für Patientinnen und Patienten, die in den jeweiligen Studien CAR-T-Zelltherapien erhielten, ist eine Eignung für diese Therapieform und damit eine Zuordnung zu Fragestellung 1 offensichtlich. Hingegen sind in den Studien zu einer der Vergleichstherapien (von Fragestellung 2) potenziell auch Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 1 enthalten, weil CAR-T-Zelltherapien zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht (oder zumindest nicht für alle Patientinnen und Patienten) zur Verfügung standen.

Zusammenfassend ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine orientierende Fallzahlschätzung mangels Daten zum Gesamtüberleben differenziert nach Fragestellungen nicht möglich. Somit wird in der vorliegenden Situation auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet. Grundsätzlich ergeben sich allein aus der Notwendigkeit für die Adjustierung für Confounder in der Auswertung die Anforderung einer Studiengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten. Bei einer Studiengröße von weniger als 100 Patientinnen und Patienten kann in der Regel keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden.

Patientenzahlen in Deutschland

Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation keine orientierende Fallzahlschätzung durchgeführt werden kann, wird die potenziell zur Verfügung stehende Patientenzahl im Anwendungsgebiet beschrieben, um die grundsätzliche Durchführbarkeit der AbD einzuordnen.

Gemäß den letzten Beschlüssen zu Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet (z. B. Epcoritamab [51] oder Tisagenlecleucel [52] jeweils zur Behandlung von Erwachsenen mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie) ist eine jährliche Patientenzahl von circa 1050 bis 1900 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten. Dabei wird von einer jährlichen Anzahl von circa 525 bis 1200 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt (Fragestellung 1), ausgegangen. Für Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2), ist eine jährliche Anzahl von circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet erscheint es unabhängig vom Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung sinnvoll eine AbD durchzuführen, um aussagekräftige Ergebnisse für Odronextamab im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu generieren, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen.

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 [2].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Odronextamab 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 Fragestellungen 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 [2,38]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [38]. 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 [2].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Odronextamab als auch für die zweckmäßige 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 „historischer“ Daten zu Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Odronextamab 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. Es muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

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

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Odronextamab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

| | Fragestellung 1 | Fragestellung 2 |
|----------------|---|---|
| P(opulation) | erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt ^a | für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^b |
| I(ntervention) | Odronextamab | |
| C(omparison) | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel, ▪ Axicabtagen-Ciloleucel, ▪ Lisocabtagen maraleucel, ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^e | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron, ▪ Bestrahlung |

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

| | |
|--|--|
| O(utcome) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Scheitern des kurativen Therapieansatzes^f (nur Fragestellung 1) ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - schwerwiegende / schwere Neutropenie - Tumorlysesyndrom (TLS) - Graft-versus-Host-Disease (GvHD) (nur Fragestellung 1) - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen (nur Fragestellung 2) |
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>c. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen.</p> <p>e. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>f. Nichterreichen einer Remission bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter Remission. Bei ausreichend langer Beobachtungszeit kann auch das eigentlich interessierende Gegenereignis, also die Kuration, als Endpunkt betrachtet werden.</p> <p>CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; SOC: Systemorganklasse</p> | |

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Odronextamab 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 einer der beiden Fragestellungen zugeordnet werden können.
- Die Eignung als primäre Datenquelle ist fragestellungsspezifisch zu beurteilen. Während das GLA-Register dank des Netzwerks aus großen Praxen und Kliniken voraussichtlich die verschiedenen Therapieoptionen in Fragestellung 1 besser abbildet, wäre für Fragestellung 2 eine Kombination beider Register ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen.
- Die AbD zu Odronextamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt 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 Datenkonstellation nicht möglich.
 - Allein aus den methodischen Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung ergibt sich, dass insgesamt mindestens 100 Patientinnen und Patienten pro Fragestellung eingeschlossen werden müssen. Im RUBIN-Register ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten. Für das GLA-Register liegen derzeit keine Angaben zu Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor.
 - Gemäß den letzten Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine jährliche Patientenzahl von circa 1050 bis 1900 Patientinnen und Patienten zu erwarten (circa 525 bis 1200 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2).

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 im Register, 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 Odronextamab als Monotherapie gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen würden. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation aufgrund fehlender Daten auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet werden muss, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll eine AbD durchzuführen.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [61]. 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 ein ausreichend großer Effekt beobachtet 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. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
3. 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.
4. 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/l23-09>.
5. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Minutes for written procedure* on 14-17 August 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 22.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-written-procedure-14-17august-2023_en.pdf.
6. 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 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/40-268-10207/2024-02-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Odronextamab_2023-AbD-012_TrG.pdf.
7. Regeneron Pharmaceuticals. A Study to Compare How Well Odronextamab Combined With Chemotherapy Works and How Safe it is Against Rituximab Combined With Chemotherapy, in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (OLYMPIA-3) [online]. 2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091865>.

8. Regeneron Pharmaceuticals. A Trial to Learn How Effective and Safe Odronextamab is Compared to Standard of Care for Adult Participants With Previously Treated Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (OLYMPIA-4) [online]. 2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230224?term=Olympia-4>.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [online]. 2022 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
10. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Leitlinie [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>.
11. 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>.
12. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH et al. Odronextamab, a human CD20xCD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. Lancet Haematol 2022; 9(5): e327-e339. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00072-2).
13. Regeneron Pharmaceuticals. Regeneron provides update on biologics license application for odronextamab [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-provides-update-biologics-license-application/>.
14. Food and Drug Administration. Complete Response Letter Final Rule [online]. 2018 [Zugriff: 14.05.2024]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/laws-acts-and-rules/complete-response-letter-final-rule>.
15. Regeneron Pharmaceuticals. Study to Investigate the Safety and Tolerability of Odronextamab in Patients With CD20+ B-Cell Malignancies (ELM-1) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290951>.
16. Regeneron Pharmaceuticals. An open-label study to assess the anti-tumor activity and safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin Lymphoma [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jRCT2031210617>.

17. Regeneron Pharmaceuticals. An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory B-cell non-Hodgkin Lymphoma [online]. [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002139-41.
18. Regeneron Pharmaceuticals. A Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of Odronextamab in Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma That Have Been Previously Treated (ELM-2) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105>.
19. Ayyappan S, Kim WS, Kim TM et al. Final Analysis of the Phase 2 ELM-2 Study: Odronextamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. 2023 [Zugriff: 12.04.2024]. URL: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper179818.html>.
20. University of Birmingham. A Global Study of Novel Agents in Paediatric and Adolescent Relapsed and Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (Glo-BNHL) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991388>.
21. University of Birmingham. A Global Study of Novel Agents in Paediatric and Adolescent Relapsed and Refractory B-cell non-Hodgkin Lymphoma [online]. 2022 [Zugriff: 22.02.2024]. URL: <https://www.birmingham.ac.uk/documents/college-mds/trials/crcu/glo-bhnl/glo-bhnl-trialsummary.pdf>.
22. Seaford E, Maycock S, Alexander S et al. A Global Study of Novel Agents in Paediatric and Adolescent Relapsed and Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (Glo-BNHL). Blood 2023; 142(Suppl 1): 3097. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-178658>.
23. German Lymphoma Alliance. GLA-Register [online]. [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/website-register.html>.
24. German Lymphoma Alliance. German Lymphoma Alliance-Registry; Protocol-Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2023.
25. iOMEDICO. Registry Platform Hematologic Malignancies (RUBIN) - Extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms (RUBIN) [online]. 2023 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06043011>.
26. 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.
27. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Klinisches Krebsregister [online]. [Zugriff: 13.02.2024]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/.

28. 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: 13.02.2024]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
29. Deutscher Bundestag. Verbände begrüßen geplante Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw18-pa-gesundheit-krebsregister-836080>.
30. GKV Spitzenverband. Klinische Krebsregister; Förderung durch die gesetzlichen Krankenkassen [online]. [Zugriff: 13.02.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung_2/klinisches_krebsregister.jsp.
31. Resnischek C, Löffler L, Stader F. Stand der klinischen Krebsregistrierung zum 31.12.2019; Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien [online]. 2020 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/08-2020_Prognos-Gutachten_klinische_Krebsregister.pdf.
32. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG) [online]. 2013 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl113s0617.pdf.
33. Plattform § 65c [online]. [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://plattform65c.de/>.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Talquetamab (Multiples Myelom) [online]. 2024. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-100.html>.
35. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz - Module [online]. [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://basisdatensatz.de/module>.
36. Vervölgyi V, Kaiser T. Datenerhebungen zu Arzneimitteln – eine Perspektive für die Krebsregister. *Onkologie* 2023; 30(4): 289-295. <https://doi.org/10.1007/s00761-023-01443-5>.
37. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.

38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL); CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien [online]. 2024 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/323/>.
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. Kahl KL. Single-Agent Odronextamab Efficacy, Safety Upheld in Relapsed/Refractory DLBCL [online]. 2023 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://www.cancernetwork.com/view/single-agent-odronextamab-efficacy-safety-upheld-in-relapsed-refractory-dlbcl>.
45. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 141(19): 2307-2315. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018893>.
46. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood* 2024; 143(5): 404-416. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020854>.
47. 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>.

48. 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>.
49. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
50. 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(10): 1295-1312. <https://doi.org/10.1002/ajh.26301>.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Epcoritamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 23.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6540/2024-04-04_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-980.pdf.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: 23.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6477/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_BAnz.pdf.
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, Johnson ML. 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. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche nach Studien zu Odronextamab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

| |
|---|
| Suchstrategie |
| (odronextamab OR REGN-1979) [Other terms] |

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

| |
|---|
| Suchstrategie |
| odronextamab* OR REGN-1979 OR REGN1979 OR (REGN 1979) |

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 |
| odronextamab,REGN-1979,REGN1979,REGN 1979 |

4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| odronextamab OR REGN-1979 OR REGN1979 OR REGN 1979 |

Anhang B 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 eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Odronexamab 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. Diese Patientenpopulation wird vom G-BA in folgende 2 Teilfragestellungen unterteilt:

- a) Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt,
- b) Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“. Auf eine gegebenenfalls relevante Unterscheidung nach Teilfragestellungen wird im Folgenden – sofern angezeigt – explizit hingewiesen.

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 AbD zu Odronexamab 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)?
entfällt

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

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

3. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

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

4. Planen Sie für die interessierende Patientenpopulation die Dokumentation einer Therapie mit Odronextamab?

nein noch nicht, aber geplant ab (kontinuierlich)

Die Dokumentation wird mit Verfügbarkeit eines Wirkstoffes routinemäßig im System eingepflegt. Dies gilt auch für Odronextamab.

5. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Odronextamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Alle durchgeführten Therapien werden 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 eCRF (z.B. Seite 32 – 47)

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___

Begleiterkrankungen werden erfasst, eine detaillierte Medikationsanamnese wird nicht routinemäßig erfasst (zu aufwändig)

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:

Sämtliche verfügbare Informationen zu genetischen Informationen (IHC, FISH, NGS etc) können dokumentiert werden.

Siehe annotierter eCRF (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 eCRF (z.B. Seite 20 – 22)

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.

Annotierten CRF (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.

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.

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 eCRF (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):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Es wird der gesamte Krankheitsverlauf beginnend ab Erstdiagnose abgefragt.

Siehe annotierter eCRF (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

Siehe annotierter eCRF

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 CRF (z.B Seite 32, 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 CRF (Seite 48).

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

Diagnose/Rezividatum, 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 CRF 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 CRF.

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 Einverständnis 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
 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.

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

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle: 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 queriert. 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 Attributierbarkeit 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

(s. Frage Nr.39)

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. 2-3 Monaten

b) Innerhalb von ca. entfällt 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):

Modularer Aufbau mit Erweiterungsoptionen.

und mit folgender Frist: 1 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.

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

in Planung (s. unten)

Der Datenabgleich mit den deutschen Krebsregistern ist in Planung. Konkret sind die Pläne bereits mit dem rheinland-pfälzischen Krebsregister. Da uns einwilligungsbasiert die personenidentifizierenden Daten in der Vertrauensstelle zur Verfügung stehen und die Patienten einer entsprechenden Verknüpfung zugestimmt haben, besteht hier sehr

große Flexibilität. Darüber hinaus erfolgt im Rahmen der lost-to-follow up Nachverfolgung ein Datenabgleich mit den Melderegistern.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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. 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:

Beliebig nach Zentrum, Art der Behandlungsstätte, Bundesland, Land etc.

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?

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.

nein ja

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

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

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

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation (mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien) sind dokumentiert?
- b) Wie viele dieser Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation als Drittlinientherapie infrage kommt, sind dokumentiert?
 - b1) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die in der Drittlinie eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation (falls möglich auch getrennt nach CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie) erhalten haben, sind dokumentiert?
- c) Wie viele dieser Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation als Drittlinientherapie nicht infrage kommt, sind dokumentiert?

c1) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die in der Drittlinie andere Therapien erhalten haben, sind dokumentiert?

a-c: Die Dokumentation im GLA-Register wurde im Jahr 2023 aktiv begonnen, zum Sommer des Jahres 2024 ist eine erste Analyse von 1000 Patienten mit DLBCL vorgesehen. Da eine vollständige Erhebung von Datensätzen aus den Zentren (pro-/retrospektive Erhebung) vorgesehen und möglich ist, ist davon auszugehen, dass die oben beschriebenen Teilpopulationen repräsentativ und in ausreichender Zahl im Register abgebildet sind. Bezüglich exakter Zahlen ist die oben erwähnte Analyse abzuwarten und kann bei Bedarf nachgereicht werden.

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:

In Bezug auf die geplante AbD gehen wir davon aus, dass die Therapie mit dieser neuen Substanz zunächst nur in Kliniken oder sehr großen Praxen erfolgt, die insbesondere und teilweise exklusiv Teil unseres Registerbetriebes sein werden (s. oben).

58. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

59. Liegt für die Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine Therapieentscheidung für eine bestimmte Therapie (z. B. Therapie mit Odronextamab oder CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation) getroffen wurde, die aber diese Therapie nicht erhalten haben (z. B. aufgrund von Versterben) eine vollständige Dokumentation einschließlich Datum der Therapieentscheidung vor?

nein ja

60. Wie schätzen Sie die Vollzähligkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:
Siehe Frage 57

61. 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 C 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 eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Odronextamab 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. Diese Patientenpopulation wird vom G-BA in folgende 2 Teilfragestellungen unterteilt:

- a) Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt,
- b) Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“. Auf eine gegebenenfalls relevante Unterscheidung nach Teilfragestellungen wird im Folgenden – sofern angezeigt – explizit hingewiesen.

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 AbD zu Odronextamab 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. Planen Sie für die interessierende Patientenpopulation die Dokumentation einer Therapie mit Odronexamab?

nein noch nicht, aber geplant ab 2024

5. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Odronextamab dokumentiert?

nein ja, für den Zeitraum vor Zulassung von Odronextamab
 noch nicht, aber geplant ab 2024

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 von Odronextamab
 noch nicht, aber geplant ab 2024

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 von Odronextamab
 noch nicht, aber geplant ab 2024

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 von Odronextamab
 noch nicht, aber geplant ab 2024

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 von Odronextamab
 noch nicht, aber geplant ab 2024

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 von Odronextamab
 noch nicht, aber geplant ab 2024

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 2024

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 2024

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 von Odronextamab
 noch nicht, aber geplant ab 2024

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 2024) 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) werden ab 2024 (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

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>

ergänzt, für die unter Beobachtung stehenden Patienten prospektiv sowie für die bereits erfassten Patienten retrospektiv zu erheben.

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. 0-3 Monaten, je nach Umfang der Analyse tagesaktuell
 b) Innerhalb von ca. 1-2 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: 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:

- 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)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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):

Kann bei Bedarf implementiert werden. Da das Datum der ersten Applikation jeder Medikation dokumentiert wird und somit der Beginn jeder Therapielinie bekannt ist, bietet sich das Datum des Beginns der jeweiligen Therapie an.

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 der interessierenden Patientenpopulation (mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien) sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 sind 349 Patientinnen und Patienten dokumentiert, die Rekrutierung wird fortgesetzt.

- b) Wie viele dieser Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation als Drittlinientherapie infrage kommt, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 sind 69 Patientinnen und Patienten mit Drittlinie dokumentiert. Für die Beantwortung der Frage nach 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.

- b1) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die in der Drittlinie eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation (falls möglich auch getrennt nach CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie) erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 keine (Beobachtungszeit bis 2021), Stammzelltransplantationen wurden im Rahmen der Zweitlinientherapie durchgeführt.

- c) Wie viele dieser Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation als Drittlinientherapie nicht infrage kommt, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 – siehe Frage b – dafür müssten Kriterien für die Eignung/Nicht-Eignung definiert werden. Beim medianen Alter von 75.5 Jahren bei Therapiebeginn sind vermutlich die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht geeignet für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation.

- c1) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die in der Drittlinie andere Therapien erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 – 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 88 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. Liegt für die Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine Therapieentscheidung für eine bestimmte Therapie (z. B. Therapie mit Odronexamab oder CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation) getroffen wurde, die aber diese Therapie nicht erhalten haben (z. B. aufgrund von Versterben) eine vollständige Dokumentation einschließlich Datum der Therapieentscheidung vor?

nein ja

Ja. Zum Datum der Therapieentscheidung s. Frage 57.

60. 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 56) 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.

61. 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 D 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 [2] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

D.1 GLA-Register

Tabelle 6: 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 |

Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GLA-Register (mehreseitige Tabelle)

| Nr. | Qualitätskriterium | GLA-Register |
|-----|--|--------------|
| | 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 |
| 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 |

D.2 RUBIN-Register

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register (mehreseitige Tabelle)

| Nr. | Qualitätskriterium | RUBIN-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 | Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe) | nein |
| 14 | Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen | ja |

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register (mehreseitige Tabelle)

| Nr. | Qualitätskriterium | RUBIN-Register |
|-----|--|----------------|
| | 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 |
| 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 |

Anhang E 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 |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schmidt-Wolf, Ingo | ja | nein | nein | nein | ja | 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: Odronextamab DLBCL

Stand: Januar 2025

I. Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Odronextamab

[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: | |
| Odronextamab n.n. Ordspono | Indikation laut Zulassung: 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. |
| 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 generisch | Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten. |

| | |
|--|--|
| 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) |
| Glucocorticoide | |

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

| | |
|---|--|
| Dexamethason H02AB02 generisch | Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zystostatika-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 diffusem 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 rezidivierten 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 rezidiviertem oder refraktärem diffusem 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, diffusem 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 diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt. |
| Epcoritamab O1FX27 Tepkinly | Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. |
| Ordonextamab 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 großzelligem 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 großzelligem B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligem 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 | Hirayama 2019 | JULIET | Kochenderfer 2017 | PLATFORM | Sang 2020 | Schuster 2017 | Tong 2020 | TRANSCEND-NHL-002 | Ying 2019 | ZUMA-1 | ZUMA-6 |
|-------------------------|-------------|------------|---------------|--|--------------------------|---|---------------|---------------|---------------|--------------------------|-----------|-------------|--------|
| Arms | Single | Single | Single | Single | Parallel (varying doses) | Parallel (varying doses and combinations 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, Netherlands Norway, USA | USA | USA | China | USA | China | USA | China | Israel, USA | USA |
| Target | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 and CD20 | CD19 | CD19 and CD20 | 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) | 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 Bendamustine 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: Ifosfamide 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), Bendamustine 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 doxorubicin 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 |
| Propor- tion 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 |
| Propor- tion 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-acteristic\study ID | Beider 2019 | Chang 2015 | Hirayama 2019 | JULIET | Kochen-derfer 2017 | PLAT-FORM | Sang 2020 | Schuster 2017 | Tong 2020 | TRANS-CEND-NHL-0019 | Ying 2019 | ZUMA-1 | ZU-MA-6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|---|--|---|--|
| Popula-tion^o (propor-tion of partic-ipants with DLB-CL, type of DLBCL and other 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) 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 re-ceiving 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 evaluat-ed, 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 DLB-CL)) | 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 re-ceiving 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 (DLBCL subgroup if reported) | NR | NR | autoSCT: 16/48 (33%) alloSCT: 4/48 (8%) autoSCT and al- loSCT: 3/48 (6%) | autoSCT: 54/111 (49%) alloSCT: 0/111 (0%) | autoSCT: 5/19 (26%) alloSCT: NR | NR | au- toSCT: 1/21 (5%) al- loSCT: NR | autoSCT: 7/14 (50%) alloSCT: 0/14 (0%) | au- toSCT: NR al- loSCT: 5/28 (18%) | autoSCT: 90/269 (33%) alloSCT: 9/269 (3%) | au- toSCT: 1/10 (10%) al- loSCT: 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 | Medi- an: 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) | Medi- an: 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 (PFR, 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 ciloleucl (Yescarta)
- Tisagenlecleucl (Kymriah)
- Lisocabtagene maraleucl (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 chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma (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:

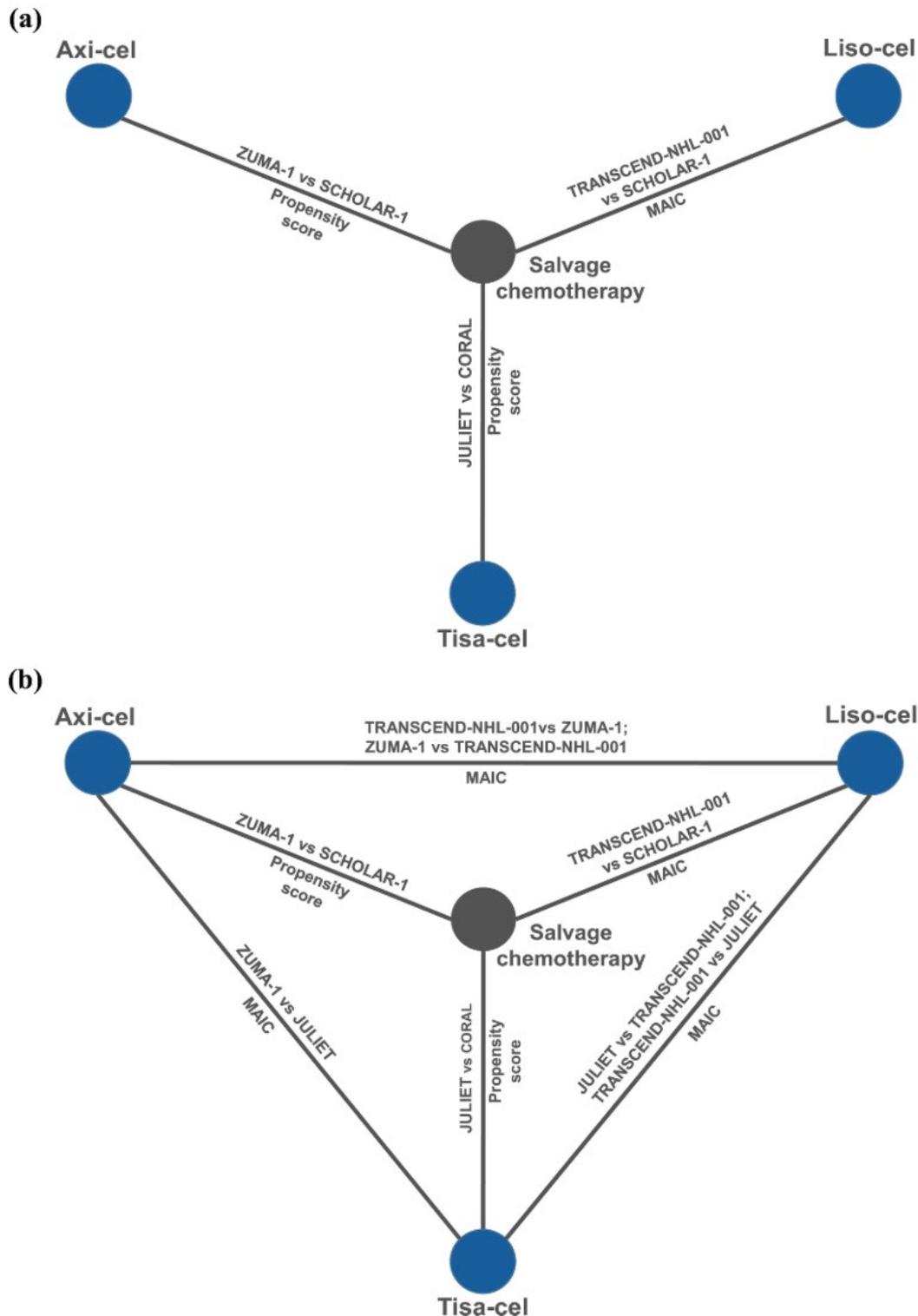


Figure 2. Network of evidence for (a) the primary evidence base; and (b) the extended evidence base. Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; IPI, international prognostic index; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; SoC, standard of care, tisa-cel; tisagenlecleucel.

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 |

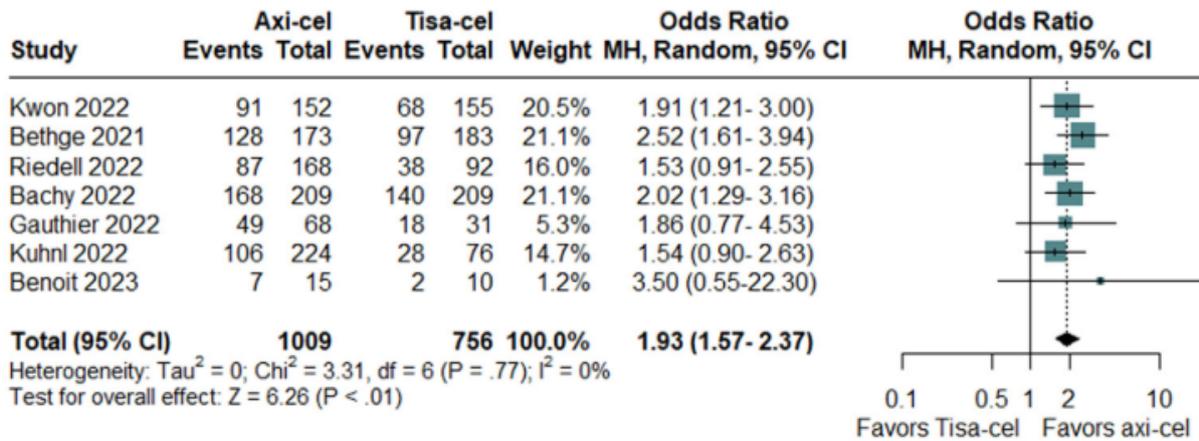
Table 2. Quality assessment.

| 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 |

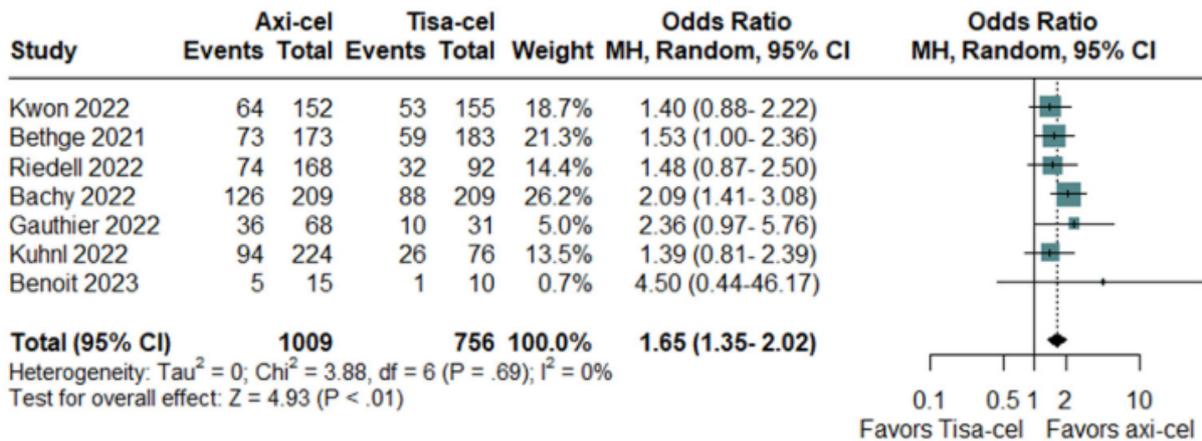
^aEstimates crossing decision threshold
^b I²=53%, P=0.05

Studienergebnisse:

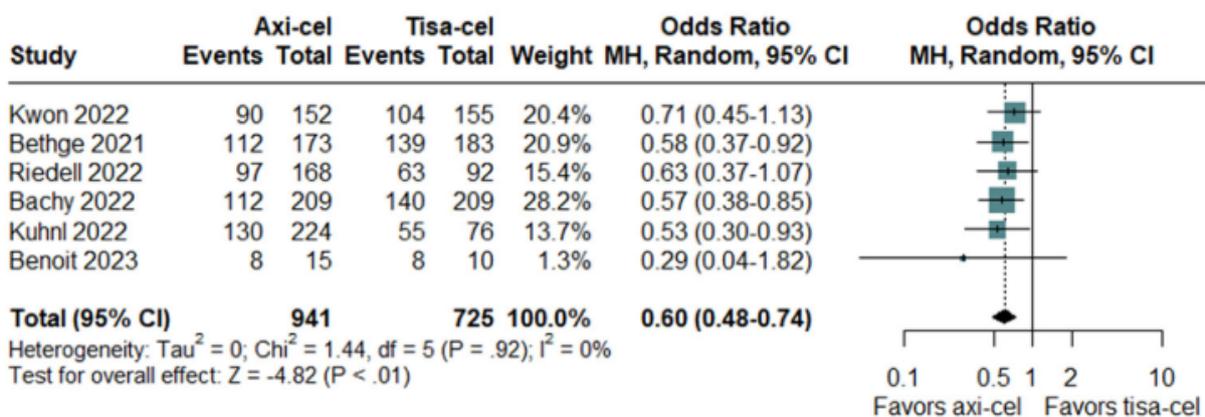
Overall response



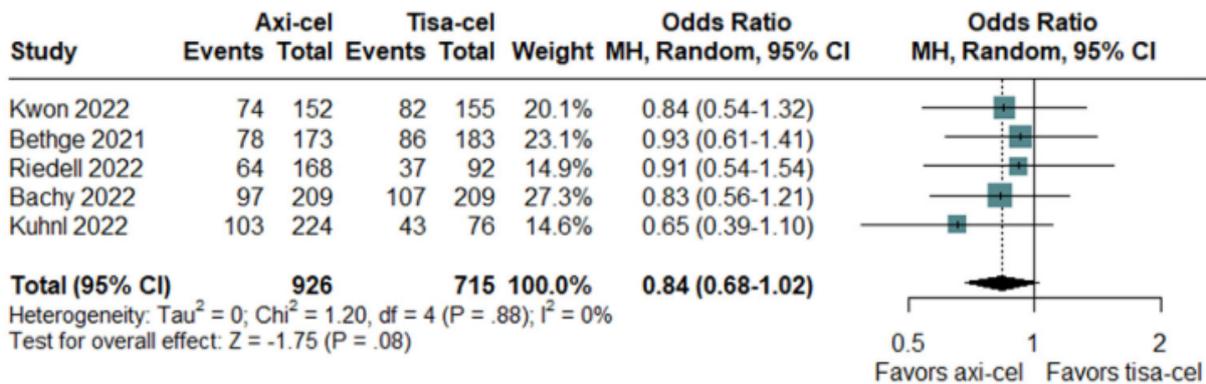
Complete response



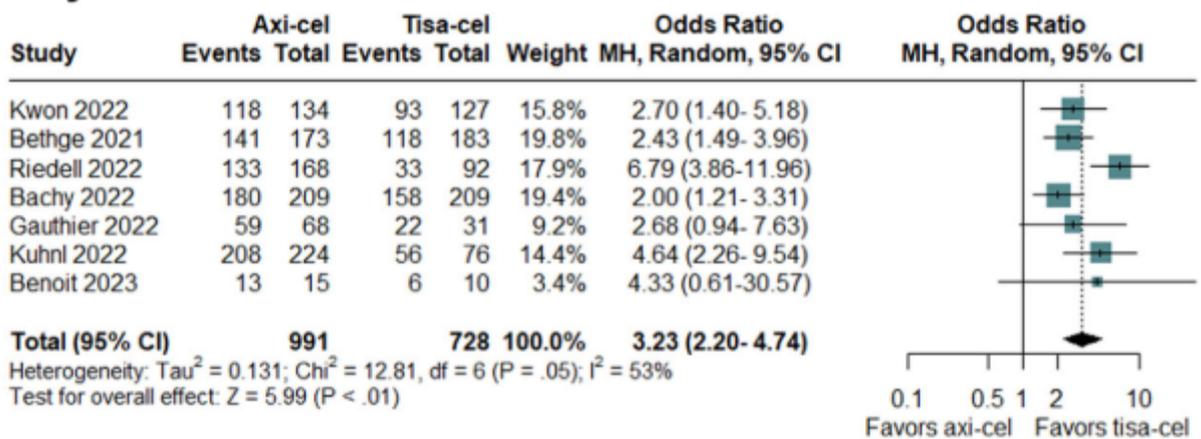
Progression-free survival



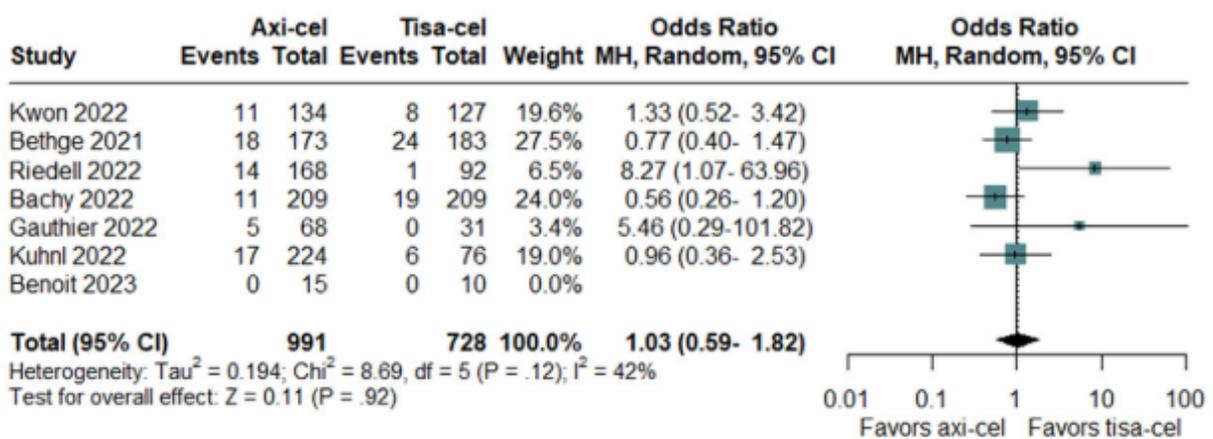
Overall survival



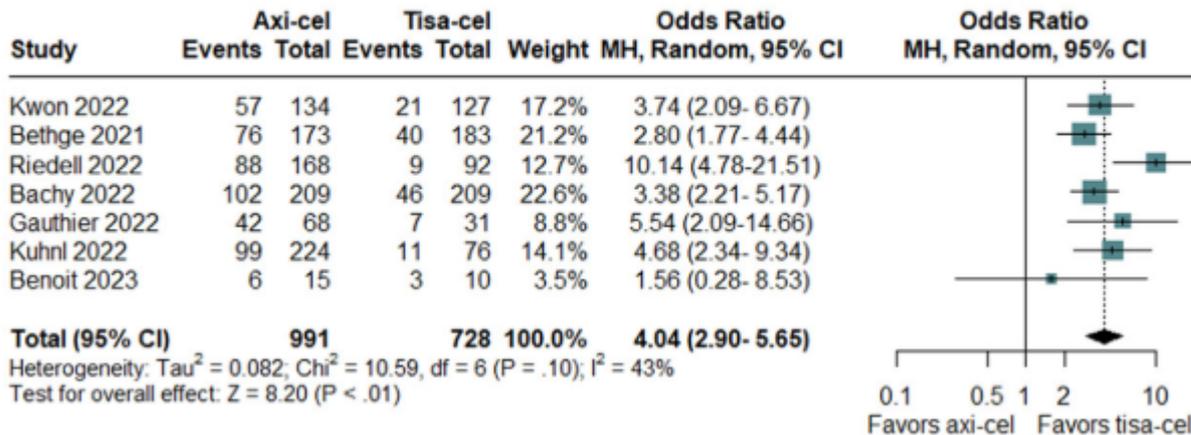
Any CRS



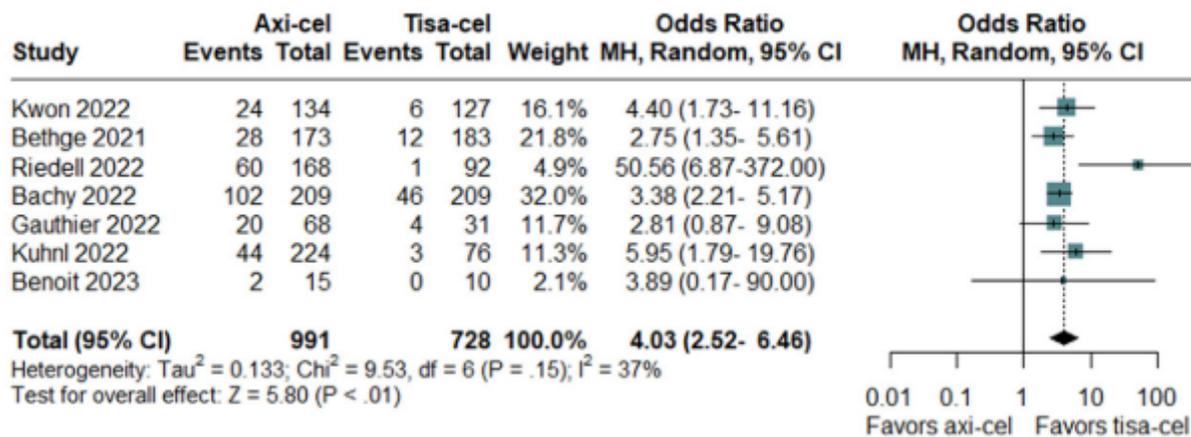
Severe CRS



Any ICANS



Severe ICANS



Severe neutropenia

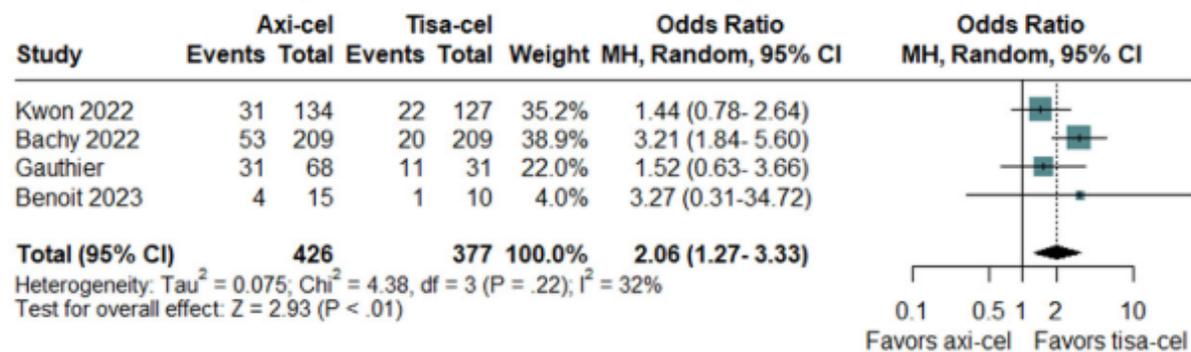


Figure 3. Safety outcomes of axi-cel versus tisa-cel in terms of CRS of any grade, CRS grade ≥ 3 , ICANS of any grade, ICANS grade 3, and severe neutropenia at 1 month after CAR-T infusion.

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

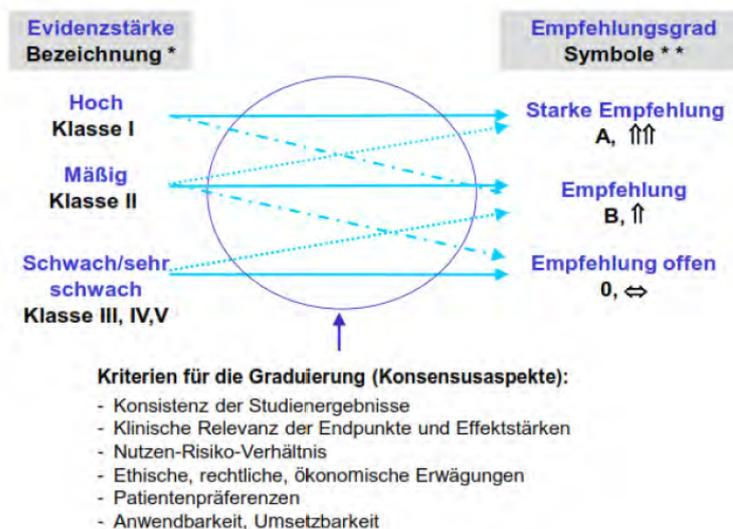
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

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

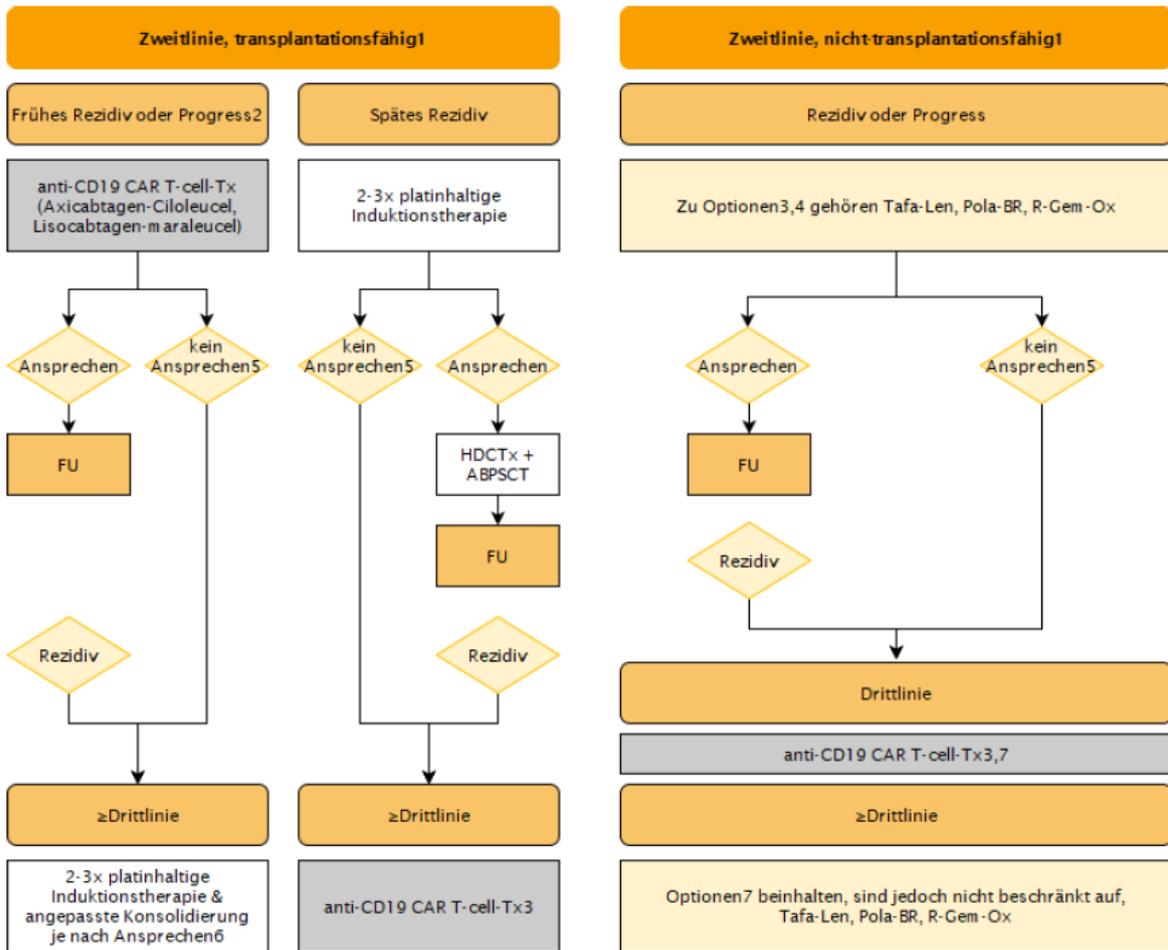


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

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 | <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung <p>angeboten werden.</p> <p>CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.</p> | |
| | 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 | ((THRBCCL 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_DLBC_L_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 Ciloleucl versus Tisagenlecleucl 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? |
| <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>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%.</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allgemeinzustand (CAR-T-fähig?) - Ansprechen auf die Erstlinientherapie (frühes Rezidiv? Refraktärität) - ggf. Verfügbarkeit eines Spenders für die allogene Stammzelltransplantation. <p>Zu den therapeutischen Optionen gehören</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

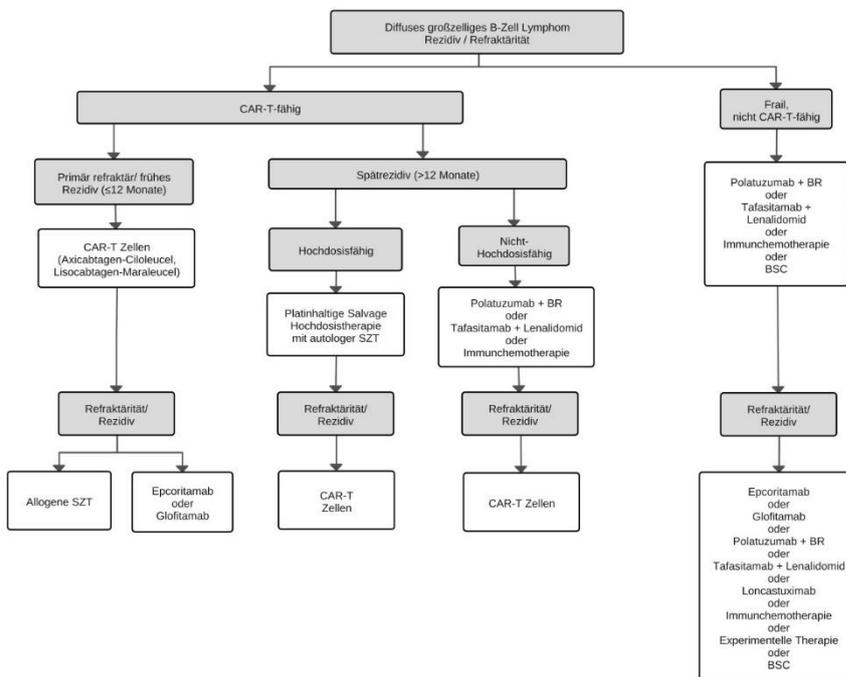
Stand des Wissens

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-Ciloleucl, Tisagenlecleucl und Lisocabtagen-Maraleucl 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 folliculären 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: 2023-AbD-009 (Odronextamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabellen- & Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Sachverhalt | 5 |
| 2 Informationsbeschaffung | 5 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 4 Zusammenfassung..... | 12 |
| Referenzen | 13 |
| Studienregisterrecherchen..... | 14 |

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche..... 6

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| AADC | Aromatischem-L-Aminosäure-Decarboxylase |
| B-NHL | B-cell Non-Hodgkin Lymphoma |
| BsAb | Bispecific antibodies |
| CAR-T | Chimeric Antigen Receptor T-cell |
| CNS | Central Nervous System |
| CR | Complete Response |
| CSF | Cerebrospinal Fluid |
| CT | Computed Tomography |
| CTIS | Clinical Trial Information System |
| DLBCL | Diffuse large B-cell lymphoma cohort |
| DRKS | Deutsches Register Klinischer Studien |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EFS | Event-Free Survival Time |
| EQ-5D-3L | EuroQoL 5 Dimensions 3 Level |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| FACT-Lym | Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma |
| FL | Follicular lymphoma |
| HRQoL | Health related quality of Life |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| ISRCTN | International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry |
| MCL | Mantle Cell Lymphoma cohort |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| MZL | Marginal Zone Lymphoma cohort |
| NHL | Non-Hodgkin Lymphoma |
| OR | Objective Response |
| ORR | Objective Response Rate |
| OS | Overall Survival |
| PDMS | Peabody Developmental Motor Scale |
| PET | Positronen-Emissions-Tomografie |
| PFS | Progression-free survival |
| PR | Partial Response |
| QLQ | Quality of Life |
| 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 Odronextamab (Synonyme: REGN-1979; ZL-1307) durchgeführt.

Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf Behandlung des follikulären Lymphoms und des diffus großzelligigen B-Zell-Lymphoms nach Progress nach Erhalt von mind. 2 vorhergehenden systemischen Behandlungen

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 trials in the European Union (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt, jedoch wurden nur Studieneinträge ab Phase 2 berücksichtigt. Die Recherche wurde am 11.10.2023 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

Die Recherche ergab 3 Primärstudien und zugehörige Publikationen. Die identifizierten Studieneinträge aus der Studienregisterrecherche einschließlich der zugehörigen Publikationen wurden hinsichtlich Population und Intervention auf Relevanz geprüft. Es werden insgesamt 2 Studien als relevant bewertet. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien ist im Kapitel Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den Registerrecherchen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den identifizierten Studieneinträgen. 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) |
|---|--|--|---|--|---|--------------------------|
| <p>ELM-2 [1]. [NCT03888105/ Eudra-CT: 2017- 002139-41] An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an Anti CD20 x Anti- CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Status: Recruiting (20.04.2023]</p> | <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 2, open-label, parallel assignment • 5 cohorts: <ul style="list-style-type: none"> ○ Follicular lymphoma (FL) grade 1-3a ○ Diffuse large B-cell lymphoma cohort (DLBCL): first 68 patients in the DLBCL cohort will be randomized; the remaining patients will not be randomized ○ Mantle Cell Lymphoma cohort (MCL) ○ Marginal Zone Lymphoma cohort (MZL) | <p>N = 512 geplant</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 years old • FL grade 1-3a: Central histopathologic confirmation of the FL Grade 1 to 3a subtyping according to WHO classification (Swerdlow, 2017) • Disease-specific cohorts (e.g. DLBCL, MZL, other B-NHL cohort) that has relapsed after or is refractory to at least 2 prior lines of systemic therapy • Measurable disease on cross sectional imaging (CT, MRI) • ECOG performance status 0 or 1 | <p><u>Intervention:</u></p> <p>Odronextamab i.v. infusion [N= k.A.]</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Objective response rate (ORR) at week 52 in cohorts</p> <ul style="list-style-type: none"> • FL grade 1-3a; • MZL <p>ORR at week 36</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL • MCL • Other B-NHL <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Complete response (CR) rate • Progression-free survival (PFS) • Overall survival (OS) • Safety and tolerability • EORTC QLQ-C30 | <p><u>Studienbeginn:</u></p> <p>13.11.2019</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u></p> <p>19.12.2025</p> <p><u>Geplantes Studienende:</u></p> <p>05.02.2028</p> | 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) |
|--|--|--|---|---|--|--------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Other B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) <p><u>Beobachtungsdauer:</u> Nicht genau spezifiziert, längste Endpunkterhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Approximately 194 weeks <p><u>Ort:</u> Australia, Canada, China, France, Germany, Italy, Japan, Korea, Republic of, Poland, Singapore, Spain, Taiwan, United Kingdom, United States</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Adequate bone marrow, hepatic, and renal function <p><u>Relevante Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior treatment with any chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy • Prior treatment with an anti-CD20 x anti-CD3 bispecific therapy | | <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Lym • EQ-5D-3L (EQ VAS) | | |
| <p>Glo-BNHL [2]. [NCT05991388] A Global Study of Novel Agents in Paediatric and</p> | <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase II (efficacy)/III (extension, confirmatory), | <p>N = 210 (geplant)</p> <p><u>Relevante Einschlusskriterien</u></p> | <p>At Initiation of the trial</p> <p><u>Treatment Arm I:</u> Odronextamab [N= k.A.]</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment Arm I: objective response (OR: CR+PR) after 12 | <p><u>Geplanter Studienbeginn:</u> 10.2023</p> | 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) |
|---|--|---|---|---|--|--------------------------|
| Adolescent Relapsed and Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (Glo- BNHL) <i>Status: not recruiting (14.08.2023]</i> | <p>nonrandomized, parallel assignment, open- label</p> <ul style="list-style-type: none"> Platform trial with adaptive Bayesian design Go/NoGo decision relevant to the target population enrolled in each treatment arm It allows for the discontinuation of an agent if the observed trial data demonstrate a high probability that the novel agent is ineffective at any time, allowing the next agent in the pipeline to be introduced. | <ul style="list-style-type: none"> ≤25 years old at the time of trial entry Histologically proven mature B-NHL (DLBCL, Burkitt Lymphoma/Leukaemia or atypical Burkitt/Burkitt-like lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, and mature B-NHL/not otherwise specified at initial diagnosis Radiologically and/or histologically proven B-NHL in first relapse (only one prior line of therapy) or subsequent relapse (more than one prior line of therapy) or refractory (*) B-NHL. (Note: relapses following prior targeted therapy must | <ul style="list-style-type: none"> i.v. infusion weekly for 12 weeks, then every two weeks until nine months, and every four weeks thereafter until progression or for a maximum of two years <p><u>Treatment Arm II:</u> ADC with Standard Chemotherapy –with modified R-ICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> Loncastuximab tesirine Rituximab Ifosfamide Carboplatin Etoposide Etoposide Phosphate Dexamethasone | <p>weeks of treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> Treatment Arm II: CR after end of Cycle 2 and Cycle 3 of treatment (each cycle is 28 days)] Treatment Arm III: k.A. <p><u>Weitere Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Event-free survival time (EFS) PFS OS Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) Adverse events of special interest (AESI) | <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 10.2030</p> <p><u>Geplantes Studienende:</u> 10.2032</p> | |

| 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) |
|---------------|--|---|--|---|--|--------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> not all Treatment Arms will necessarily be open to recruitment at all times. <p><u>Treatment arms at Initiation of the trial</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Treatment Arm I: Bispecific antibodies (BsAb) Odronextamab Treatment Arm II: Antibody-drug conjugates (ADC) with Standard Chemotherapy Treatment Arm III: CAR T-cells <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht spezifiziert Behandlungsdauer „Treatment Arm I“ until progression | <p>have continuing target positivity, confirmed by an established method).</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluable disease as per the international paediatric non-Hodgkin Lymphoma response criteria, including: <ul style="list-style-type: none"> at least one bi-dimensionally measurable nodal lesion >1.5 cm in its longest dimension; or at least one bi-dimensionally measurable extra-nodal lesion >1.0 cm in its longest dimension on CT or MRI; or bone marrow involvement ($\geq 25\%$ involvement from bone marrow, if only | <p>Loncastuximab tesirine given as 30 min i.v. infusion</p> <p><u>Treatment Arm III:</u> CAR T-cells [N= k.A.]</p> | | | |

| 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) |
|---------------|--|---|----------------------------------|---|--|--------------------------|
| | <p>or for a maximum of two years</p> <p><u>Studienort</u> k.A.</p> | <p>site of disease. Any standard method of assessment is acceptable i.e. cytomorphology, low cytometry and/or immunohistochemis- try);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ or, dependent on treatment arm, evaluatable Central Nervous System (CNS) only disease (evaluatable by imaging or Cerebrospinal Fluid (CSF) analysis) ● Performance status ≥50 using Karnofsky or Lansky performance scores ● Life expectancy of ≥8 weeks <p><u>(*) Refractory disease:</u></p> | | | | |

| 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) |
|---------------|-----------------------------|---|----------------------------------|---|--|--------------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Patients who do not achieve PR or CR with last therapy • Patients with partial response to last therapy (biopsy proven), with no evidence of progression <p><u>Relevante Ausschlusskriterien</u></p> <p><i>Treatment arm I only:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients within 28 days of any CAR-T cell therapy or other cellular therapies • Prior treatment with CD20 x CD3 bispecific therapy | | | | |

4 Zusammenfassung

Es wurden insgesamt 2 Studien identifiziert.

Bei der Studie ELM-2 handelt es sich um eine offene Phase II Studie zur Untersuchung der Anti-Tumoraktivität und Sicherheit von Odronextamab bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen. Es werden Personen ab ≥ 18 Jahren in 5 Kohorten aufgenommen, darunter DLBCL und follikuläres Lymphom Grad 1-3a. Die Personen können an der Studie teilnehmen, sofern ein Rezidiv nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien auftrat oder die Teilnehmenden refraktär sind. Die Studie befindet sich derzeit in der Rekrutierungsphase. Ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts (ORR) ist für den 19. Dezember 2025 geplant.

Bei der Studie Glo-BNHL handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte Phase II/III Plattform-Studie mit adaptiven Bayesian Studiendesign. Teilnehmende ≤ 25 Jahren mit B-Zell Non-Hodgkin Lymphoma (u.a. DLBCL) können in die Studie eingeschlossen werden, sofern sie refraktär sind bzw. ein Rezidiv nach einer bzw. mehreren vorherigen systemischen Therapielinien aufweisen. Zu Beginn der Studie sind drei Behandlungsgruppen vorgesehen (u.a. Behandlungsgruppe I: Odronextamab). Studienbeginn ist für den Oktober 2023 (Stand: August 2023) und die letzte Datenerhebung zur Auswertung des primären Endpunkts (OR) für Oktober 2030 vorgesehen.

Referenzen

1. **Regeneron Pharmaceuticals.** An open-label study to assess the anti-tumor activity and safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 Bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory b-cell non-hodgkin lymphoma [online]. NCT03888105. In: ClinicalTrials.gov. 2023-04-20. 2019. [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105>.
2. **University of Birmingham.** A global study of novel agents in paediatric and adolescent relapsed and refractory b-cell non-hodgkin lymphoma (Glo-BNHL) [online]. NCT05991388. In: ClinicalTrials.gov. 2023-08-14. 2023. [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991388>.

Studienregisterrecherchen

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Collaboration (Issue 10 of 12, October 2023) am 11.10.2023, N=2

URL: <https://www.cochranelibrary.com>

Suchoberfläche: Advanced Search

| | |
|-------------|---|
| Suchfrage 1 | (Odronextamab OR REGN-1979 OR REGN1979 OR ZL-1307):ti,ab,kw |
|-------------|---|

ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health am 11.10.2023 ,N=2

URL: <https://clinicaltrials.gov>;

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: Intervention/Treatment: Odronextamab OR REGN-1979 OR REGN1979 OR ZL-1307; **Study Phase:** Phase 2

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der World Health Organization (WHO) am 11.10.2023, N=2

URL: <https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>

Suchoberfläche: Advanced Search; Basic Search

Suchstrategie:

Int: Odronextamab OR REGN-1979 OR REGN1979 OR ZL-1307, Phase 2, 3, 4

International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) von BioMedical Center (BMC) am 11.10.2023, N=0

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: Odronextamab OR REGN-1979 OR REGN1979 OR ZL-1307

Clinical trials in the European Union (CTIS) 11.10.2023, N=0

URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>

Suchoberfläche: Basic Criteria

Suchstrategie:

Contain any of these terms: Odronextamab, REGN-1979, REGN1979, ZL-1307

EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Union (Archiv) 11.10.2023, N=2

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

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: Odronextamab OR REGN-1979 OR REGN1979 OR ZL-1307

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 11.10.2023, N=0

URL: <https://drks.de/search/de>

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie: Odronextamab OR REGN-1979 OR REGN1979 OR ZL-1307

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen

Bewertung gemäß § 35a SGB V

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 subsumieren 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. <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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] |