

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 sich 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, <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
 - Polatumumab 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)	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe^c unter Berücksichtigung von^d</p> <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 <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^e</p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe^c unter Berücksichtigung von</p> <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 Studientiteln 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 Ansprechrquote 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/I23-09>.
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 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)?
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 Mantelzellymphom 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 Drittlinietherapie 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 Drittlinietherapie 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?