Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pirtobrutinib (rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 4. Juni 2026

Inhalt

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs ... 2

B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ... 3

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ... 4

1. Konzept des IQWiG ... 4

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens ... 4

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens ... 6

2.2. Übersicht der Beteiligungen ... 13

2.3. Wortprotokoll des Fachaustausches ... 16

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich) ... 32

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ... 44

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation ... 45

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG AbD	12. September 2022 7. August 2025 4. September 2025 20. Oktober 2025	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. November 2025	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	6. Februar 2026	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	9. Februar 2026	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	9. März 2026	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	16. März 2026	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2026	Durchführung Fachaustausch
AG AbD	2. April 2026 13. April 2026 7. Mai 2026	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juni 2026	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

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

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Pirtobrutinib. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), an der Beratung beteiligt, die Informationen liefern konnte, die relevante Hinweise auf bestehende Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib enthalten haben.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 4. Juni 2026 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 4. Juni 2026 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 5. Februar 2026 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

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

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

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL) = Europäisches Mantelzelllymphom-Register	Langenbeckstr. 1	55131 Mainz
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	iOMEDICO AG Ellen-Gottlieb-Straße 19	79106 Freiburg

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
German Lymphoma Alliance (GLA) Register; Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie Universitätsmedizin Göttingen	Robert-Koch Str. 40	37099 Göttingen
Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Kuno-Fischer-Straße 8	14057 Berlin
Plattform der § 65c Register	Doctor-Eisenbart-Ring 2	39120 Magdeburg
Lilly Deutschland GmbH	Werner-Reimers-Straße 2-4	61352 Bad Homburg
Gilead Sciences GmbH	Fraunhoferstraße 17	82152 München
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Mainzer Straße 81	65189 Wiesbaden
BeiGene Germany GmbH/BeOne Medicines	Maximilianstr. 54	80538 München
Janssen-Cilag GmbH	Johnson & Johnson Platz 1	41470 Neuss
Pfizer Pharma GmbH	Friedrichstraße 110	10117 Berlin
Hoffman-La Roche/ Roche Pharma AG	Emil-Barell-Straße 1	79639 Grenzach-Wyhlen
Galapagos SASU	102 Avenue Gaston Roussel	93230 Romainville, France
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Arnulfstr. 29	80636 München
AstraZeneca GmbH	Friesenweg 26	22763 Hamburg
Merck Sharp & Dohme B.V./ MSD	Waldstraße 3	64331 Weiterstadt

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Datum:
9. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V
Pirtobrutinib zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Pirtobrutinib (Jaypirca) zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

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

– Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber

bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

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

9. März 2026

schriftlich zu äußern.

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

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

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

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „2022-AbD-013_Pirtobrutinib: Beteiligungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

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

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Hinweis: Folgende Dateibezeichnungen sind zu verwenden:

- **für das Anschreiben: Anschreiben_2022-AbD-013_Pirtobrutinib**
- **für die Stellungnahme: SN_2022-AbD-013_Pirtobrutinib**
- **für die Literatur: Nummerierung_Autor_JJJJ**

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **23. März 2026** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Berlin, den 9. Februar 2026

Mit freundlichen Grüßen

i. A.

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 10. März 2026 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Datum:
10. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

Fachaustausch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V
Pirtobrutinib zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

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

- Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

am 23. März 2026
um 15 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist Lilly Deutschland GmbH, pharmazeutischer Unternehmer für Pitobrutinib, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.
Bitte teilen Sie uns bis zum **15. März 2026** per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

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

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	nein	nicht zutreffend
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	nein	nicht zutreffend
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	nein	nicht zutreffend
Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL) = Europäisches Mantelzelllymphom-Register	ja	05.03.2026
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	nein	nicht zutreffend
Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	nein	nicht zutreffend
German Lymphoma Alliance (GLA) Register	ja	05.03.2026
Plattform der § 65c Register	ja	*11.03.2026*
Lilly Deutschland GmbH	ja	09.03.2026
Gilead Sciences GmbH	ja	02.03.2026
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	ja	06.03.2026
BeOne Medicines Germany GmbH	ja	*10.03.2026*
Janssen-Cilag GmbH	nein	nicht zutreffend
Pfizer Pharma GmbH	nein	nicht zutreffend
Hoffman-La Roche/ Roche Pharma AG	nein	nicht zutreffend
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	ja	06.03.2026
AstraZeneca GmbH	nein	nicht zutreffend
MSD	nein	nicht zutreffend
DHGO	nein	nicht zutreffend

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
EMCL/ GLA	Fr. Dr. Ohler Hr. Prof. Dr. Heß
ADT	Fr. Hennings
Plattform der § 65c Register	Hr. Dr. Peters
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Prof. Dr. Kretschmer Fr. Dr. Thomay Hr. Dr. Zingel Fr. Dr. Bienert
Gilead Sciences GmbH	Fr. Dr. von Pfeil Hr. Dr. Finzsch
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Hr.Dr.Heuck; Hr. Dr. Thaa
BeOne Medicines Germany GmbH	Fr. Bauer Hr. Dr. Pägelow
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Pedretti Fr. Pohl
DGHO	Hr. Prof. Dr. Dreyling Hr. Prof. Dr. Wörmann

2.2.3. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Prof. Dr. Kretschmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Thomay	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Zingel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Bienert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
EMCL/ GLA						
Fr. Dr. Ohler	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Heß	nein	ja	ja	ja	ja	nein
ADT						
Fr. Hennings	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Plattform der § 65c Register						
Hr. Dr. Peters	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gilead Sciences GmbH						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Dr. von Pfeil	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Heuck;	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Thaa	ja	ja	nein	nein	nein	ja
BeOne Medicines Germany GmbH						
Fr. Bauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Pägelow	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Pedretti	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Pohl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO						
Hr. Prof. Dr. Dreyling	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

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

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Fachaustausch: Pirtobrutinib (2022-AbD-013)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. März 20226
von 15:00 Uhr bis 16:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Thomay

Herr Dr. Zingel

Frau Dr. Bienert

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

Herr Prof. Dr. Dreyling

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Hennings

Angemeldete Teilnehmende der **Unimedizin Mainz**:

Frau Dr. Ohler

Herr Prof. Dr. Heß

Angemeldeter Teilnehmender des **Hamburgischen Krebsregisters**:

Herr Dr. Peters

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

Frau Dr. von Pfeil

Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Heuck

Herr Dr. Thaa

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeOne Medicines Germany GmbH**:

Frau Bauer

Herr Dr. Pägelow

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

Frau Pedretti

Frau Pohl

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit dem Beteiligungsverfahren zur Erstellung eines Konzepts für eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung, hier konkret Fachaustausch Pirtobrutinib. Wir haben, wie gesagt, ein Verfahren eingeleitet. Das ist Ihnen bekannt. Wir wollen uns heute über die inzwischen nach Vorlage des IQWiG-Konzeptes aufgetretenen Fragestellungen unterhalten. Nachdem ich die Anwesenheit festgestellt habe, geben wir dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Danach unterhalten wir uns mit den Registerbetreibern und den Klinikern vertieft über Einzelfragen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Thomay, Herr Dr. Zingel und Frau Dr. Bienert, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Dreyling und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren Frau Hennings, für die Unimedizin Mainz Frau Dr. Ohler und Herr Professor Dr. Heß, für das Hamburgische Krebsregister Herr Dr. Peters, für Gilead Sciences Frau Dr. von Pfeil und Herr Dr. Finzsch, für AbbVie Deutschland Herr Dr. Heuck und Herr Dr. Thaa, für BeOne Medicines Germany Frau Bauer und Herr Dr. Pägelow sowie für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Pohl. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach sprechen wir mit den Klinikern und Registerbetreibern. Frau Kretschmer, Sie haben das Wort

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Einen schönen guten Nachmittag! Vielen Dank für die Einladung zum Fachaustausch; für uns etwas Neues, keine normale Anhörung. Heute Fachaustausch Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Pirtobrutinib in der Indikation Mantelzelllymphom bei post- BTKi-behandelten Patienten. Mantelzelllymphom kürze ich als MCL ab, sonst ist das immer so ein Wortungetüm.

Wir sind als Team hier, das kennen Sie schon, das Team stellt sich vor, sodass die fachspezifischen Fragen, wenn es welche gibt, aus dem Team beantwortet werden können. Dafür gebe ich zuerst an Frau Bienert.

Frau Dr. Bienert (Lilly): Vielen Dank. Guten Tag, mein Name ist Vanessa Bienert, ich bin strategische Market Access Managerin bei Lilly und im Zuge dessen die Verantwortliche für den Wirkstoff Pirtobrutinib. Ich reiche weiter an meine Kollegin, Frau Thomay.

Frau Dr. Thomay (Lilly): Vielen Dank und guten Tag auch von meiner Seite! Mein Name ist Kathrin Thomay, ich bin Medical Advisor und vertrete die Medizin bei der Firma Lilly und übergebe hiermit an meinen Kollegen, Herrn Dr. Zingel.

Herr Dr. Zingel (Lilly): Guten Tag, auch von meiner Seite einen schönen Nachmittag! Mein Name ist Sebastian Zingel, ich verantworte bei Lilly alle Fragestellungen im Bereich Health Outcomes einschließlich der Epidemiologie und gebe zurück an meine Kollegin, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Mein Name ist Beate Kretschmer, ich leite die Abteilung Market Access. – Für Pirtobrutinib eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung anzusetzen, können wir vor dem Hintergrund der rechtlichen Vorgaben des SGB V und der bedingten Zulassung von Pirtobrutinib in der MCL nachvollziehen. Allerdings existiert ein grundsätzliches Umsetzungsproblem der AbD, gepaart mit dem hochdynamischen Therapieumfeld der MCL. Da erscheint uns die Umsetzung im Hinblick auf die Gesamtsituation

in der MCL und die tagesaktuelle Diskussion zu den AbD weder sachgerecht noch zielführend und auch nicht verhältnismäßig.

Ich gehe kurz vertiefend auf diese Gründe ein: Erstens. Die AbD ist in der vorliegenden Therapielandschaft nicht belastbar planbar. Die Therapie des rezidivierten oder refraktären Mantelzelllymphoms befindet sich in einem tiefgreifenden und schnellen Wandel. Neue CAR-T-Zelltherapien und der Einsatz von BTKi-Inhibitoren in frühen Therapielinien und in der Off-Label-Anwendung verändern die Versorgungsrealität kontinuierlich. Auch das IQWiG verweist auf erhebliche Unsicherheiten bei der Rekrutierung, bei der Verteilung der Vergleichstherapien und bei den Patientenzahlen.

Unter diesen Bedingungen ist absehbar, dass das Ergebnis einer über viele Jahre laufenden AbD zum Zeitpunkt ihrer Auswertung nicht mehr die aktuelle Versorgung widerspiegeln würde. Verweisen möchte ich an dieser Stelle auf die Erfahrungen aus der Tecartus-AbD, die im Pharmadialog Ende Januar geteilt wurde. Dort ist es so, dass in den drei Jahren, nachdem sie gestartet wurde, gerade einmal zehn Patienten in den Vergleichsarm aufgenommen werden konnten, was besonders herausstellt, dass durch Innovationen im Therapiefeld, die überholte Therapieansätze beinhalten, kaum noch im Therapiealltag Anwendung finden und damit irgendwann Vergleiche nicht mehr möglich sind.

Zweitens. Die methodischen Anforderungen der AbD machen die Nachweisbarkeit eines Effektes unwahrscheinlich. Eine valide Fallzahlschätzung ist selbst nach Einschätzung des IQWiG nicht möglich. Die dargestellten Fallzahlszenarien erscheinen unrealistisch, basierend auf der verfügbaren Evidenz. Hinzu kommen erhebliche Probleme der Auswertbarkeit durch Heterogenität der Vergleichsgruppen, die hohen methodischen Anforderungen, die erhebliche Anzahl der Confounder und zu erwartende Verzerrungen durch die bereits gestartete AbD im Register. Aussagekräftige Ergebnisse und ein Evidenzgewinn im Anwendungsgebiet MCL sind auf dieser Basis höchst unwahrscheinlich.

Drittens. Die AbD soll Evidenzlücken schließen, für Pirtobrutinib jedoch besteht keine Evidenzlücke. Für Pirtobrutinib liegt bereits heute eine substanzielle und konsistente Evidenzbasis aus klinischen Studien, aus der Versorgungsrealität sowie aus populationsadjustierten indirekten Vergleichen mit den relevanten Therapieoptionen vor. Diese Daten zeigen eine klare Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil in einer hochvulnerablen Patientenpopulation.

Zusätzlich werden noch in diesem Jahr die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie BRUIN MCL 321 erwartet, mit der zugleich die Auflagen der EMA zur bedingten Zulassung erfüllt werden und somit die bedingte Zulassung in eine reguläre Zulassung überführt wird. Ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn durch eine AbD ist daher nicht zu erwarten, vielmehr würde durch das Überführen in die reguläre Zulassung die rechtliche Grundlage entfallen.

Viertens. Die AbD würde die Versorgung der Patienten verschlechtern. Die mit der AbD verbundene Beschränkung der Versorgungsbefugnis stellt eine reale Zugangshürde dar. Pirtobrutinib ist eine sofort verfügbare, oral anwendbare und gut verträgliche Therapie, die insbesondere für schwer vorerkrankte Patienten mit dringendem Behandlungsbedarf von zentraler Bedeutung ist. Eine verpflichtende Registeranbindung würde gerade im ambulanten Bereich den Zugang erschweren, Therapieentscheidungen verzögern und im Zweifel dazu führen, dass auf weniger wirksame Alternativen ausgewichen wird. Dies ist aus unserer Sicht ethisch nicht vertretbar.

Fünftens. Das Instrument der AbD ist konzertiert als dysfunktional eingestuft worden. Der G-BA selbst bezeichnet die AbD in ihrer derzeitigen Ausgestaltung als dysfunktional und weist darauf hin, dass ein bis zwei Jahre vergehen, bis gestartet werden kann, verwertbare Ergebnisse frühestens nach sechs bis acht Jahren vorliegen und zusätzlich ein unheimlich hoher Koordinationsaufwand auftritt. Gleichzeitig wird mit dem Medizinregistergesetz eine grundlegende Neuausrichtung der Registerlandschaft vorbereitet. Vor diesem Hintergrund

erscheint es widersprüchlich, ein Instrument anzuwenden, dessen Defizite anerkannt sind und dessen Reform bereits eingeleitet wurde.

Zusammenfassend: Wir halten Erkenntnisgewinn immer für sinnvoll. Allerdings halten wir die Initiierung einer AbD zu Pirtobrutinib zur Generierung zusätzlicher Evidenz für nicht gerechtfertigt. Sie würde erhebliche Ressourcen aufseiten der Ärzte binden, die Versorgung der Patienten beeinträchtigen und dennoch keinen relevanten zusätzlichen Erkenntnisgewinn liefern. Wir plädieren dafür, das Verfahren vor dem Hintergrund der Ausführungen einzustellen oder aber, wenn es dazu Bedenken gibt, es ruhend zu stellen, bis die Erkenntnisse, die von vielen Seiten in den Prozess der Reformen eingebracht wurden, umgesetzt werden und wir vielleicht in der Zukunft auf eine andere Landschaft schauen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. – Ich habe eine Frage an die Kliniker und diejenigen, die Register vertreten. Zunächst interessiert uns, welchen Stellenwert Pirtobrutinib in der aktuellen klinischen Versorgung hat. Aber spannender ist das, was Frau Kretschmer angesprochen hat: Welche Veränderungen im Therapiealgorithmus sehen Sie vor dem Hintergrund der Dynamik im vorliegenden Anwendungsgebiet Mantelzelllymphom als erwartbar an? Da haben wir in letzter Zeit sehr viel gesehen und noch einiges in der Pipeline. Damit korreliert unmittelbar die Frage: Sind diese möglicherweise absehbaren Veränderungen im Therapiealgorithmus so antizipierbar oder so schnell einspeisbar, dass man ein erfolgreiches Design für so eine AbD kreieren könnte?

Mich interessiert mit Blick auf die Register, wie Sie die Möglichkeiten und die Dauer für die Umsetzung der vom IQWiG beschriebenen notwendigen Anpassungen einschätzen. Frau Kretschmer hat auf die laufende AbD zu Brexucabtagen verwiesen, bei der es sehr lange gedauert hat, bis man „in die Pötte gekommen“ ist. Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich will nicht für oder gegen sprechen, sondern die Situation aus meiner Sicht beleuchten. Das Mantelzelllymphom ist per se eine seltene Erkrankung. Wir sprechen aktuell über eine spezielle Situation, in der Regel noch Drittlinie, jetzt teilweise auch Zweitlinie, nämlich Versagen nach BTKi. Das heißt, das ist in dem Rezidiv immer schwieriger. Das heißt, die Anzahl der Patienten reduziert sich.

Auf der anderen Seite sind in den aktuellen Leitlinien relativ klar lediglich zwei Therapien empfohlen, nämlich CAR-T-Zellen und Pirtobrutinib bei Versagen von BTKi, sodass das eher wieder dafür spricht, weil umgekehrt sind damit alle anderen Therapien historisch, das heißt, wenn man sich überlegt, womit man das vergleichen will. Man muss ganz ehrlich sagen, die im Vordergrund stehenden Patienten bekommen am Anfang fast alle Pirtobrutinib, sei es als Bridging oder als dauerhafte Therapie.

Das heißt, mit der Vergleichsgruppe tut man sich dann schwer. Umgekehrt funktioniert so eine Anwendungsbeobachtung immer, wenn sie light ist. Das heißt, wenn sie relativ wenig aufwendig ist. Da hat man immer einen Spannungsbogen, was ist pragmatisch, wo ist die Compliance der behandelnden Ärzte? Was hätte man gern als Datenqualität? Man muss sich irgendwo in diesem Mittelkorridor zurechtfinden.

Was erwarte ich für die Zukunft des Mantelzelllymphoms? Wir haben im letzten Dezember auf dem ASH Daten gesehen, dass Pirtobrutinib bei der CLL besser wirksam ist als ein klassischer kovalenter BTKi. Die schon angesprochene sogenannte BRUIN-Studie wird meines Wissens voraussichtlich im Sommer ausgelesen. Wenn das dann so ist, wird sich der Einsatz des Pirtobrutinib zumindest für die Zukunft neu ordnen müssen oder können, nicht nur nach BTKi, sondern anstelle des kovalenten BTKi. Wie schnell das geht, weiß ich nicht.

Vielleicht noch die letzte Bemerkung: Warum dauert das so lange, bis eine Anwendungsbeobachtung in die Pötte kommt? Das hängt davon ab, wie komplex das Design ist. Der Mensch an sich ist manchmal zumindest lernfähig. Es ist schon einmal durchgespielt

worden, sodass im Handling viele Steine schon aus dem Weg geräumt worden sind, aber trotzdem muss man realistisch sein, um so etwas flott zu bekommen, braucht man ein, anderthalb Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Ich habe mir einen Zettel mit einigen Stichpunkten gemacht, weil es doch relativ viel zu sagen gibt. Zum einen möchte ich kurz Herrn Dreyling ergänzen. Es ist so, dass die BRUIN-Studie im Rezidiv verschiedene BTKi-Inhibitoren gegeneinander testet. Die Situation, um die es jetzt geht, ist BTKi-vorbehandelte Patienten, und die werden in Zukunft in der ersten Linie akkumulieren, weil über TRIANGLE und ECHO die kovalenten BTKi-Inhibitoren dort ihren Platz finden. Es ist nicht ganz genau die gleiche Situation, die getestet und hier abgefragt wird.

Das Zweite ist das Thema AbD. Wir hatten damals einen Monat Vorlauf bekommen und im Prinzip innerhalb von einem Monat die AbD gestartet. Die große Herausforderung sind Vertragsabwicklungen. Das hat nicht so sehr etwas mit den Registern zu tun, sondern mit der unnötigerweise unendlichen Komplexität von Rechtsrahmen hier in Deutschland. Aber das haben wir mittlerweile insofern glattgezogen, als dass wir mit allen diesen Zentren Verträge haben. Das würde jetzt wegfallen.

Der Vergleichsarm der AbD ist angesprochen worden. Das hatten wir damals kritisch bemerkt. Hier haben wir eine günstigere Situation, weil es den Hauptvergleichsarm schon gibt. Das ist das Brexucel. Wir als Registerbetreiber würden dringend anregen, diese Daten zu verwenden. Es macht insgesamt wenig Sinn, das zwei- und dreifach zu sammeln. Das wäre sicherlich eine sehr gute Möglichkeit, hier einen Gewinn zu haben.

Für uns vom Register ist entscheidend, dass die Situation bei dem Brexucel anders ist als in der Form, dass Pirtobrutinib in der Breite angewendet wird. Bei den CAR-Zentren hatten wir es einfach. Da konnte man die 40 Zentren durchdeklinieren. Jetzt haben wir 500 Anwendungssites. Es wird uns im Register nicht gelingen, die alle glatt zu bekommen. Gerade die Niedergelassenen haben einfach nicht die Kapazitäten. Das heißt, wir bräuchten, um das durchzuführen, und das muss offen diskutiert werden, im Prinzip die Option, die Patienten zentral im Register zu führen. Das heißt, der Niedergelassene, die Niedergelassene kann den Patienten zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung bei uns anmelden, und wir sammeln die Daten und würden zentral konsentieren. Dann wäre es realistisch. Wenn man alle unmittelbar direkt involvieren wollte, sehe ich es tatsächlich auch als sehr herausfordernd. Man hat schon einiges an Daten, wir haben auch viele Instrumente, das ist so.

Abschließend: Ich glaube, es wird wieder einige Jahre dauern, bis es beim Mantelzelllymphom einen größeren Schub gibt. Das ist einfach so. Die nächste Generation wird chemofrei sein, das wird mindestens fünf bis sieben Jahre dauern. Bispezifische Antikörper werden auch noch nicht übermorgen zur Verfügung stehen. Das ist meine Perspektive auf die Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Ich sehe keine weitere Wortmeldung auf die Frage. Wer hat weitergehende Fragen? – Herr Vervölgyi, Herr Broicher und Frau Schiller. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Es sind einige Themen angesprochen worden. Ich glaube auch, dass wir hier in einer relativ günstigen Situation sind, weil wir mit EMCL ein sehr gut vorbereitetes Register haben. Herr Heß hat es gerade gesagt, mit den ganzen Rahmenbedingungen rechtlicher Art, die in Deutschland mitunter sehr langwierig sind, haben wir sicherlich einen großen Vorteil.

Ein anderer Punkt, warum die AbD so lange brauchen, bis sie tatsächlich in die Pötte kommen, ist allerdings, muss man sagen, dass die Studienunterlagen, die vorgelegt werden, in der Regel unzureichend sind. Die werden vom pU vorgelegt, und da gibt es noch Luft nach oben, sage ich einmal.

Ich habe eine Frage an Herrn Dreyling. Sie haben gesagt, dass das Pirtobrutinib entweder als Bridging für die CAR-T-Zelle eingesetzt wird. Wenn ich das als Bridging einsetze, ist es dann für weitere Therapielinien verbrannt, weil man auch nach CAR-T wiederum mit BTKi, auch mit Pirtobrutinib behandeln kann? Das ist von der Zulassung umfasst. Wäre das so, dass es dann nicht mehr geht, wenn es als Bridging eingesetzt worden ist?

Eine Frage habe ich an Frau Kretschmer. Sie haben gesagt, aufgrund der äußeren Rahmenbedingungen, die sich gerade ändern, sprich: das Medizinregistergesetz, wäre die Hoffnung – ich weiß nicht, ob ich das richtig wiedergebe, was Sie gesagt haben –, dass es in Zukunft einfacher ginge. Können Sie noch einmal erläutern, inwiefern der derzeitige Entwurf des Medizinregistergesetzes irgendetwas dazu beiträgt, dass man besser an vergleichende Daten kommt als jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Die Frage an Frau Kretschmer beantworte ich schon einmal. Frau Kretschmer kann es gleich noch einmal sagen. Das Medizinregistergesetz enthält keine Lösung und keinen Ersatz für die AbD, sondern wenn, müsste das noch geschaffen werden. Aber Frau Kretschmer kommt noch, zunächst Herr Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Es ist so: Die Substanz, wenn sie nur kurz zum Bridging eingesetzt wird, ist für einen späteren Einsatz nicht verbrannt. Das machen wir bei anderen Medikamenten auch so. Allerdings macht das die Auswertung relativ schwer, weil die Patienten, die einer anderen Therapie zugeführt werden, in der Regel zensiert werden, und dadurch „verliert man“ – in Anführungsstrichen – viele Patienten im Follow-up, wenn es um die Wirksamkeit der Therapie geht.

Der zweite Punkt ist auch umgekehrt, es ist es schon gesagt worden, wir haben bei CAR-T-Zellen zu Recht eine limitierte Anzahl von Zentren in Deutschland. Man muss sagen, die gibt es nicht an jeder Milchkanne, und von daher wird das nicht jeder, der potenziell dafür qualifiziert, auch bekommen, aus unterschiedlichen Gründen, nicht unbedingt finanziellen Gründen, sondern weil er nicht reisen, weil er bei seinem behandelnden Arzt bleiben will usw. usf.

Ich kann es nicht quantitativ in den Guidelines richtig abschätzen. Wenn man die Experten fragt, sagen alle, dass man das in Richtung CAR-T-Zellen, wenn irgendwie möglich, weiterentwickeln sollte, aber wie breit das wirklich im Alltag gemacht hat, wissen wir nicht. Das wäre auch ein Nebeneffekt einer solchen AbD.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Frau Kretschmer, wo steht das im Medizinregistergesetz?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Natürlich steht das noch nicht im Medizinregistergesetz. Ich war in der AG 4 im Pharmadialog. In der Diskussion waren sich alle einig. Die AbD war eine gute Idee. Man muss sagen, sie ist damals für die CAR-T-Zellen, für die ATMP erfunden worden. Dass da die bedingte Zulassung als Strichkomma eingefügt wurde, ist das Dilemma hier an der Stelle. Dass wir hier zwingend eine AbD aus rechtlicher Perspektive diskutieren, das ist so. Die Diskussion, die in der AG 4 geführt wurde, ging in die Richtung, die AbD sind nicht das geeignete Mittel, um die Evidenzlücken zu schließen, weil sie zu sperrig sind. Bei Evidenzgewinn, wie gesagt, sind wir immer dabei.

Ich habe noch einen Aspekt, der mir in der Diskussion auf der Zunge liegt, wenn ich ergänzen darf, Herr Hecken. In der Diskussion, wenn es wirklich so ausgehen sollte, dass die CAR-T-Zellen der Vergleichsarm sein sollten, muss man hinzufügen, dass Patienten, die CAR-T-Zellen bekommen, die fitteren Patienten sind, so wurde mir das von der Medizin zugeraunt. Wir haben hier keine hundertprozentige Deckung der Patientenkollektive. Natürlich gibt es eine Überschneidung, aber viele Patienten, die für CAR-T-Zellen geeignet sind, müssen fitter sein, und das heißt, es ist eine Schieflage, da Pirtobrutinib auch bei Patienten angewendet werden

kann, die keinen guten Allgemeinzustand mehr haben, weil es so ein gutes Sicherheitsprofil gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Das haben wir in anderen Zusammenhängen auch schon diskutiert: Wie ist der Algorithmus? Gehst du zuerst mit der CAR-T-Zelle, gehst du zuerst mit anderen Wirkstoffen hinein? Es ist bereits mehrfach gesagt worden, dass bei der CAR-T-Zelle doch ein halbwegs zuträglicher ECOG gegeben sein muss, um das beherrschbar zu machen.

Herr Vervölgyi, Ihre Frage ist beantwortet, Sie haben im Medizinerregistergesetz nichts übersehen. Haben Sie weitere Fragen, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, diese etwas provokative Aussage bezog sich darauf, dass sich die methodischen Anforderungen nicht ändern werden, auch wenn man mit dem Medizinerregister den großen Wurf machen würde. Das ist die Frage. Ich will mich nicht unbedingt für die AbD aussprechen. Welche Schwierigkeiten die hat, wissen wir alle. Man muss nur aufpassen, dass man nicht denkt, dass man mit einem wie auch immer geartetem Medizinerregister alles lösen könnte. Das wollte ich dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war auch der Diskussionspunkt im Pharmadialog. Ich will an der Stelle ausdrücklich sagen, in der vergangenen Woche, Freitagabend, hatte ich eine Veranstaltung, auf der sich ein Verband, der pharmazeutische Unternehmen vertritt, die forschend sind, so geäußert hat, dass über irgendwelche ersetzenden Registerstudien erst dann gesprochen werden könne, wenn klar wäre, welche methodischen Anforderungen und welche Verschiebungen der Nullhypothese möglicherweise damit verbunden seien. Da hat sich die berühmte Katze wieder in den Schwanz gebissen, dass man sagt, wir sprechen aber erst, wenn klar ist, wie am Ende die Auswertungsalgorithmen laufen. Ich sehe doch zumindest noch eine Geburt vor uns, die vom Schweregrad und den zu erwarteten Risiken nicht für den hebammengeleiteten Kreißsaal geeignet ist. Da sind dank der Richtlinie des G-BA nur leichte, problemlose Geburten möglich. Das sage ich als Jurist mit jahrelanger Erfahrung, das wird noch eine schwere Geburt werden.

Wir haben als nächstes Herrn Broicher von der KBV, Frau Schiller von der GKV und Frau Holtkamp von der Patientenvertretung. Bitte schön, Herr Broicher.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage zu den Zentren bzw. den anwendenden Personen von Pirtobrutinib. Wir haben von Professor Heß gehört, dass ungefähr 500 Zentren beteiligt sein werden, und ähnliche Ausführungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer gemacht. Unsere Frage ist: Das Register hat in seiner Stellungnahme geschrieben, dass die einzelnen, teilweise sehr kleinen Zentren personell vor Herausforderungen gestellt werden, wenn es darum geht, diese Daten einzupflegen. Der Vorschlag, der gemacht wurde, ist, dass die sich an ein größeres Zentrum wenden. Da wäre meine Frage: Würde das tatsächlich die Arbeit dieser kleineren Zentren nehmen, weil irgendjemand die Zahlen trotzdem an das übergeordnete Zentrum liefern muss?

Die andere Frage in diesem Zusammenhang ist: Wenn wir eine Einschränkung der Versorgungsbefugnis im Rahmen der AbD durchführen, ist dann davon auszugehen, dass das einen Effekt auf die Versorgungslandschaft in Deutschland hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. – Wir fragen zuerst Herrn Heß bezogen auf die Modalitäten, Sie hatten das kurz adressiert. Ich weiß nicht, ob Herr Dreyling oder Herr Wörmann etwas zur Entwicklung des Verordnungsgeschehens sagen können, wenn man das einer entsprechenden Verordnungsbeschränkung dergestalt, dass nur solche Verordner das machen dürfen, die die Patienten in die Register einschließen – das ist die Logik –, ob da negative Effekte zu besorgen sind. – Herr Professor Heß zu der Frage, wie funktioniert das?

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Wir haben das in anderen Konzepten, die unabhängig von der AbD sind, erprobt, indem wir im Prinzip einen remote informed consent etabliert

haben. Das heißt, die Patienten haben sich registriert oder sind registriert worden, haben an einer zentralen Stelle ihr Einverständnis hinterlegt. Was wir in dem Fall tun, ist: Wir sammeln die Dokumente ein, wir lassen uns Befunde schicken, das geht alles datenschutzkonform über einen zentralen Server, und dann können wir die Sachen direkt hier dokumentieren.

Für die Patient Reported Outcomes haben wir das bei der letzten AbD so gehalten, dass das zentral gepflegt wird, um die Zentren zu entlasten. Das heißt, der Aufwand wäre relativ gering. Die müssten daran denken, ihren Patienten zu registrieren. Das ist unsere Erfahrung. Dann bekommen wir die Dokumente gut zugeschickt. Das funktioniert ganz gut.

Ich glaube, der Kernpunkt wird am Anfang die Kommunikation sein. Wenn man denen sagt, das ist sehr niederschwellig, ihr habt nichts Großes an Komplikationen und Auflagen, dann wird sich die Versorgungsrealität aus meiner Sicht nicht verändern. Es kann sein, dass der eine oder andere an ein größeres Zentrum zuweist, um dort die Rezeptierung vorzunehmen. Dazu können Herr Dreyling und Herr Wörmann etwas sagen, wie sie das sehen. Aber ich glaube, das wird nicht einen größeren Impact haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Herr Dreyling und Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Das kann ich nur bestätigen. Ich glaube, aufgrund der großen Anzahl der behandelnden Institutionen, weil das ist one pill a day, was heimatnah erfolgt, muss man das wirklich low-key fahren, wirklich niederschwellig, was am Anfang geht. Ich glaube, dieses Konzept, wie es Herr Heß vorgestellt hat, dass man die Befunde weiterschickt, kann gut fliegen. Alles Aufwendigere, wie wir es bei den CAR-T-Zellen gemacht haben und auch machen konnten, weil es 40 Institutionen gibt, weil auch eine komplexe Therapie davon abhängt, das geht eins zu eins bei Pirtobrutinib nicht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben das formal damals bei Fedratinib abgefragt. Da ging es auch um eine AbD. Es ging um Myelofibrose und konkret um Patienten, die dominierend ambulant in Praxen behandelt werden. Da gab es eine formale Zustimmung der Niedergelassenen zu einem solchen Konzept. Deshalb habe ich keine Sorge, dass wir dabei viele Patienten verlieren würden.

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

Herr Broicher: Vielen Dank. Ich habe noch eine andere Frage, wenn ich darf.

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

Herr Broicher: Ich habe eine Frage zu unseren benannten Komparatoren. Wir haben einmal Brexucabtagen. Darüber haben wir schon gesprochen. Dazu ist meine Frage bezüglich der Positivität, ob Sie noch etwas dazu sagen könnten, inwiefern Personen sowohl für eine Pirtobrutinib-Therapie als auch für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sein können, inwieweit das wirklich überlappt. Professor Dreyling hat gesagt, dass nicht alle Patienten, die im Prinzip geeignet sind, eine CAR-T-Zelltherapie bekommen könnten. Das wäre auch ein Weg, wie diese Positivität zustande kommen könnte, zumindest glaube ich das.

Die andere Frage ist: Wir haben in unserer Liste der Komparatoren eine Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. In dem ESMO-Therapie-Algorithmus habe ich nur die autologe Stammzelltransplantation gefunden. Da wäre die Frage: Ist die allogene Stammzelltransplantation im Anwendungsgebiet relevant? Ist für die autologe Stammzelltransplantation die Positivität gegeben? Hier ist das als Erstlinientherapie und Pirtobrutinib ist nicht als Erstlinientherapie. Das sind die Fragen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Dreyling hat sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Dazu kann ich kurz etwas sagen. Bezüglich der Guidelines würde ich eher auf die EHA-Guideline verweisen, die deutlich detaillierter ist. Aber in der Sache kommen sie zum gleichen Ergebnis. Wir würden die autologe Transplantation nach Versagen von BTKi nur eingeschränkt als Komparator nehmen. Das entspricht dem Standard, dass wenn, dann setzen wir es in der Erstlinie ein.

Punkt 2: Die allogene Transplantation ist zum Beispiel in der EHA-Guideline unter ferner liefen genannt. Aber man muss realistisch sein, das ist eine Therapie, die nicht häufig, sondern in der Regel erst nach CAR-T-Zellen empfohlen wird. Da kommt man am Ende des Tages auf sehr wenige Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Ergänzungen sehe ich nicht. Ich kann die Blicke nicht deuten. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht mir um die unterschiedlichen Guidelines. Wenn Sie die Autoren auf den Guidelines sehen, dann wundern Sie sich nicht über die Aussagen. Die EHA-Guidelines halten wir inzwischen für sehr hochwertig und repräsentativ für die Versorgung in Europa. Die sind sehr identisch mit dem, was wir in „Onkopedia“ machen. Ich glaube, da gibt es das, was Martin Dreyling gesagt hat: Das entspricht der Versorgung, so ist auch die Autorenzusammensetzung. Ich darf das deshalb so laut sagen, weil wir inzwischen im EU-HTA-Verfahren für ein weiteres Präparat sind. Da haben wir das europäisch koordiniert und das entspricht dem, was in die EHA-Guidelines geschrieben worden ist.

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

Herr Broicher: Es gab noch die Frage zur Positivität bezüglich CAR-T-Zellen und dem Pirtobrutinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Was meinen Sie mit Positivität? Entschuldigung, ich verstehe Sie nicht ganz genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es Überlappungsbereiche, weil die Aussage getätigt wurde, bei der CAR-T-Zelle sei eher ein besserer ECOG-Status erforderlich. Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Talk to the patients. Es gibt inzwischen eine Patientenmeinung, was sie wollen. Natürlich gibt es die Leitlinien, aber wenn Sie eine orale Therapie mit einem Krankenhausaufenthalt und einer entsprechenden Morbidität, potenziell auch Mortalität haben, gibt es auch eine Patientenmeinung. Deshalb können wir uns dazu äußern. Aber das müssen wir mit einberechnen. Das wäre ein großer Vorteil eines Registers, weil diese Selektion nicht darin ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Der zweite Punkt ist: Es steht jetzt ein zweites CAR-T-Zellprodukt zur Verfügung, das laut Datenlage gerade für die Älteren etwas besser tolerabel zu sein scheint. Zumindest wird das breiter im Einsatz diskutiert werden, ist meine Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Heß. – Herr Broicher, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Broicher: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich habe jetzt Frau Schiller, GKV-SV, Frau Holtkamp, PatV, und Frau Wenzel-Seifert, DKG. Bitte schön, Frau Schiller.

Frau Dr. Schiller: Einige meiner Fragen haben sich im Verlauf geklärt. Ich habe eine Frage in Richtung Register. Können Sie etwas zur Anzahl der schon erfassten Patientinnen und

Patienten mit Pirtobrutinib-Behandlung sagen und was an Neurekrutierungen läuft? Mich interessiert, wie groß die Überlappung zwischen EMCL und denjenigen ist, die vielleicht im GLA- oder RUBIN-Register eingehen. Sind das vor allem überlappende Patientinnen und Patienten, oder erschließt man da unterschiedliche Gruppen?

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

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Eingeschlossene Patienten gibt es etwas über 100, das kann ich sagen, die wir betrachtet haben. Da schauen wir im Moment detailliert in die Daten. Das ist alles bis Mitte 2025. Was danach ist, weiß ich nicht hundertprozentig. Aber es wird kontinuierlich mehr.

Der zweite Punkt ist: GLA- und EMCL-Register sind das Gleiche. Das EMCL-Register ist im German Branch-Teil des GLA-Registers. Da gibt es eine Datengleichheit und das wird zusammengeführt.

Die dritte Frage war RUBIN. RUBIN macht meines Wissens weniger Mantelzell-, sondern vor allen Dingen DLBCL-Register. Da bin ich mir nicht hundertprozentig sicher. Aber auch da ist es so, dass man über Kooperationsdinge sprechen und das ausschließen kann. Wir haben grundsätzlich Strategien, über Identifizier-Dubletten von Patienten zu identifizieren, dass man kein Doppelreporting macht. Das ist richtig und wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Heß. – Frau Schiller, bitte.

Frau Dr. Schiller: Danke, das war es von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage zu dem eben diskutierten Thema der Positivität. Können Sie das in irgendeiner Weise quantifizieren? Es geht letzten Endes darum, zu bestimmen, wie groß der Anteil der Patienten ist, die zwar für Pirtobrutinib infrage kommen, aber nicht für CAR-T-Zellen, damit wir ein Gefühl dafür bekommen, ob das einige Prozent, mehr sind, 10, 20 Prozent oder wie die Größenordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Herr Heß hat das angesprochen. Jetzt ist ein besser verträgliches CAR-T-Zellprodukt auf dem Markt erhältlich, das weniger neurologische Symptomatik macht. Von daher ist die Verträglichkeit besser. Wir haben das Gleiche beim DLBCL gesehen, sodass wir das grundsätzlich auch für ältere Patienten sehen. Das ist deshalb wichtig, weil wir beim Mantelzelllymphom über eine Erkrankung mit einem Median von 65 bis 75 Jahre sprechen.

Aber ich glaube, es spielen auch viele nichtmedizinische Argumente eine Rolle. Das sieht aus Patientensicht manchmal anders aus, wie gesagt, dass die Patienten nicht unbedingt reisen wollen und solche Dinge. Bei den Patienten, bei denen wir aus medizinischer Sicht CAR-T-Zellen empfehlen würden – das wäre aus meiner Sicht die große Mehrheit der Patienten, ich würde 80 Prozent der Patienten schätzen, aber ich bin genauso sicher, dass das in keiner Weise dem Prozentsatz der Patienten entspricht, die die CAR-T-Zellen de facto bekommen –, würde ich eher so in der Größenordnung von 30, 40 Prozent denken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Professor Heß, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Das ist eine spannende Frage und wäre etwas, was wir gerne verstehen würden. Die AbD ist anwendungsbeschränkt für die CAR-T-Zellzentren. Das ist ein sehr kleiner Kreis von Zentren, und die Patienten, die dahin geschickt werden, werden für eine CAR-T-Zelle dahingeschickt. Wir haben in den ersten Daten zu Pirtobrutinib gesehen, dass die Anwendungsbreite in vielen Praxen viel breiter ist usw. Das heißt, wir wissen nicht genau, wie viele Patienten keine CAR angeboten bekommen, weil wir einen fokussierten Blick auf die CAR-Zentren haben. Das wäre ein Nebenergebnis dieser Untersuchung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Heß. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Ich nehme mit, so ganz genau weiß man es nicht, und viele andere Faktoren spielen außer den rein medizinischen eine Rolle. Ich habe noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Wie schätzen Sie die Umsetzbarkeit bei den verschiedenen Kategorien der Endpunkte ein? Wie einfach ist das praktisch umsetzbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Ich habe Herrn Dreyling, der die Hand von eben noch oben hat, und Herr Heß hat sie auch noch oben. Bitte, Herr Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich gebe gerne weiter. Die grundsätzliche Problematik ist die mit dem Bridging. Das gibt einem so halbwegs solide Daten für die Ansprechrate, aber für das, was für den Patienten viel wichtiger ist, PFS, muss man differenziert fragen, ob das von Anfang an ein Bridging war oder ob die Patienten mit Pirtobrutinib versagt und dann CAR-T-Zellen bekommen haben. Das macht es etwas kniffliger. Aber hier gebe ich an Herrn Heß weiter.

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

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Das ist der knifflige Punkt. Das, was wir haben, ist die Anwendungszeit. Die Anwendungsdauer korreliert, wenn man nicht mit CAR konsolidiert, mit dem klinischen Ansprechen, und bei einer Progression geht man herunter. Das heißt, das kann man gut auswerten. Overall Survival ist ein hartes Kriterium. Bei den Patient Reported Outcomes haben wir, wie gesagt, Erfahrungen gesammelt. Die Rücklaufquote ist gut, den Punkt wird man herausbekommen.

Was etwas kniffliger ist, sind stringente Remissionskriterien. Das ist nicht in der gleichen Qualität wie in klinischen Studien, weil es methodisch anders eingesetzt wird und weil die Begutachtung eher eine pauschale ist. In klinischen Studien wird jeder Lymphknoten vermessen. Hier schreibt der Radiologe „sehr gutes Ansprechen“, und dann ist immer nicht ganz klar, ist es eine CR oder eine PR. Aber ich glaube, für die relevanten Endpunkte PFS, Overall Survival, Lebensqualität sollte das gut gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Heß. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Wenzel-Seifert und Herrn Vervölgyi. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zur Realisierbarkeit im Hinblick auf den Therapiewandel, der sogar vom IQWiG angedeutet wurde, und den doch hier in Deutschland etwas limitierten Patientenzahlen. Das IQWiG hat ein Fallzahlszenario vorgelegt, bei dem eine relativ sportliche Hazard Ratio von 0,23 bis 0,33 300 Patienten erfordert. Dann gibt es die Überlegungen oder Darlegungen, dass die Bedeutung der CAR-T-Zelle doch eher zunimmt, tatsächlich wohl schon Off-Label in die Zweitlinie geht. Das wären Patienten, die aus den Patientenzahlen herausfallen, weil wir die augenblicklich nicht einbeziehen können. Dann wird wahrscheinlich Pirtobrutinib relativ häufig für die Brückentherapie eingesetzt; denn davon hängt die Qualität bzw. der Erfolg der CAR-T-Zellbehandlung ab. Da fallen eventuell wiederum Patienten aus dem Pirtobrutinib-Arm heraus.

Die Frage ist: Wenn man mit diesen 300 Patienten nicht auskommt, und das ist, glaube ich, absehbar; denn in der Vergleichsgruppe setzt das IQWiG im Szenario eine Ereignisrate von 50 Prozent und mehr an. Diese Zahlen beruhen doch noch auf alten Therapieregimen, die wir eher als historisch ansehen, und von denen wohl nicht abzusehen ist, dass sie die nächsten fünf bis sechs Jahre oder noch länger überleben. Das heißt, die Ereigniszahlen werden wahrscheinlich im Komparatorarm heruntergehen. Dann werden mehr Patienten erforderlich sein. Wenn wir alle Patienten hier in Deutschland zusammenkratzen – diese 300 Patienten,

die erforderlich sind, sind dann so ziemlich alle, die man in zwei Jahren rekrutieren kann –, dann müsste man nach Europa in andere Zentren ausweichen. Diese Diskussion hatten wir schon mit Brexucabtagen. Deshalb meine sehr neugierige Frage: Wie läuft das denn?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Das geht wohl an mich. Das ist nicht ganz trivial. Auch da ist es so, dass wir mit anderen Ländern vor allen Dingen juristisch viel zu tun haben. Ansonsten haben wir einen Teil der Vergleichspatienten rekrutiert. Da die Gesamtzahl aber niedrig ist, sehen Sie, wie das ist. Grundsätzlich haben wir für das Pirtobrutinib, weil das ein europäisches Register ist, in dieser Analyse, die ich vorhin angesprochen habe, schon erste Patienten aus dem europäischen Ausland inkludiert: Portugal, Österreich, Schweiz. Es ist sehr gut vorstellbar, dass man die hinzunimmt. Da gibt es sicherlich auch ein Interesse. Das würde ich eher leichter sehen. CAR sind sowieso insgesamt komplizierter. Das sollte gut gehen. Der interessante Teil in meiner Wahrnehmung ist, dass wir einen Versorgungssektor abbilden, den wir bis jetzt so wahrscheinlich unterrepräsentiert haben. Das ist aber inhaltlich für mich interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Herr Dreyling, Sie haben sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich wollte sagen, ich sehe auch, dass wir mit allen Shortcomings versuchen würden, das europäisch zumindest anzureichern. Ich glaube, das ist, wie Sie gesagt haben, sonst allein aufgrund von deutschen Patienten schwierig. Das hat sogar den Charme – das ist leider nicht schön für die Patienten, aber so ist es –, dass das Pirtobrutinib nicht in allen Ländern erhältlich ist, sodass wir eine zeitgleiche Kontrollgruppe dadurch rekrutieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch zwei Fragen an Herrn Heß. Sie haben von der Proerhebung gesprochen, dass das bei der Brexucabtagen-AbD gut läuft. Sie haben in Ihrer Stellungnahme von digitalen Möglichkeiten zur Proerhebung gesprochen und dass sie perspektivisch auch infrage kommen. Wir wollen versuchen, es den Patienten so einfach wie möglich zu machen. Wird es, angenommen, die AbD wird gefordert, möglich sein, das hier schon umzusetzen, oder wie sind Ihre zeitlichen Vorstellungen?

Das Zweite, zu den europäischen Zentren: Auch zu Brexucabtagen gab es wahrscheinlich Vertragsverhandlungen mit außerdeutschen Zentren. Würden die auch für diese AbD gelten? Oder wäre das eine neue Vertragsverhandlung mit entsprechenden Vorlaufzeiten?

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Es ist so: Wir haben die Teilnahme am Register konsentiert, das ist der Punkt, sodass das eigentlich damit für alle Projekte abgefrühstückt ist, weil es keinen Sinn macht, jedes Mal neu einzusteigen.

Das Zweite: Es gibt viele Instrumente, die man sich verfügbar machen kann. Es gibt Systeme, die man für solche Fragebögen kaufen oder mieten kann. Ich finde es höchst interessant, das den Patienten zuzuschicken. Ich meine, da kann man eine beliebige Diskussion haben, bis zu Variables, das wäre alles sehr spannend, aber Fragebögen aufs Handy kann ich mir extrem gut vorstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Herr Vervölgyi, okay?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak von der KBV, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Heß und Herrn Dreyling zum Komparator. Es hat sich so angehört, dass der adäquate Komparator für Pirtobrutinib das Brexucabtagen sei, aber gleichzeitig wurde gesagt, dass man Daten im EU-Ausland rekrutieren könne, wo es Pirtobrutinib möglicherweise nur eingeschränkt gebe. Aber das wird auch die Versorgung mit Brexucabtagen betreffen. Was ist Ihrer Meinung nach der korrekte Komparator aus dem Set, den wir hier vorgeschlagen haben? Auf die Frage zurückzukommen, die Frau Wenzel-Seifert gestellt hat: Welche Effektunterschiede sind gegenüber Brexucabtagen realistisch? Das wirkt sich auf die Fallzahl aus, weil eine Hazard Ratio im Bereich von 0,3 in den Raum geworfen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Von möchten kann keine Rede sein. Im täglichen Leben ist es so: Am Ende des Tages sind CAR-T-Zellen andere Patienten. Punkt. Den Bias dieser Patientencharakteristika wird man nicht ganz herausrechnen können. Wenn Sie mich fragen, was im richtigen Leben die Vergleichsarme sind: Wenn CAR-T-Zellen aus welchen Gründen auch immer nicht zugänglich sind, gibt es in der Regel im Alltag zwei Optionen. Das eine ist eine Lenalidomid-Rituximab-Kombination, R-Quadrat, nicht weil wir daran glauben, aber die ist noch zugelassen und macht vielleicht noch halbwegs Sinn. Die andere ist eine Chemotherapie, im Ausland häufig Bendamustin, weil die Patienten das in der Primärtherapie nicht erhalten haben. Das wird jetzt weniger populär, weil das die anschließende Immuntherapie blockiert. Aber das sind die beiden Optionen, die man in der Zulassung mehr oder minder hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Das ist eine komplexe Gemengelage mit Zugängen zur Therapie. Es ist oft so, dass in anderen Ländern der unmittelbare Zugang zugelassen ist, aber die Verhandlungen über das Reimbursement dauern viel länger. Da hat CAR-T einen Vorsprung. Tatsächlich sind in manchen Ländern CAR vorhanden und Pirtobrutinib noch nicht, in anderen wird das anders sein.

Das ist insgesamt eine komplexe Situation, weil sich auch die Vergleichsarme ändern können. Ich sage einmal, zweite, dritte Linie, BTK-vorbehandelt, da kann ich Pirtobrutinib oder CAR geben. CAR ist jetzt mit Liso-Cel insgesamt erweitert, und es wird patientenindividuelle Abwägungen geben. Wir sind auch ein wenig im Post-CAR-Szenario, dazu kommen einige andere Optionen, das ist ein anderer Vergleich.

Ich gebe zu, es lässt sich nicht hundertprozentig abschätzen, was in jedem Land gewählt wird. Eine Hazard Ratio von 0,3 gegenüber CAR zugunsten von Pirtobrutinib, wenn man das jetzt als alleinigen Komparator annehmen würde, würde ich nicht unterschreiben. Da bin ich ehrlich, das würde ich nicht erwarten. Entscheidend wäre der Vergleich, wenn ich es als Rescue nehme. Gegenüber CAR müsste man das einmal neu rechnen, das muss ich zugeben. Aber wenn ich im Post-CAR-Szenario gegenüber Lena und anderen Optionen, die da sind, bin, muss ich sagen, würde ich die 0,3 erwarten. Das sind zwei verschiedene Szenarien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Heß. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Das R-Quadrat bzw. die Chemoimmuntherapie werden in Deutschland noch so häufig angewendet, dass realistische Zahlen erhebbar sind, wenn wir einmal den EU-Kontext außen vor lassen?

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Lena war eines der Beispiele. Man muss das alles zusammen sehen. Tatsächlich sind wir zum Zeitpunkt nach einer CAR-Therapie im Prinzip leitlinienfrei. Das ist einfach so. Da kommen viele verschiedene Dinge zum Einsatz. Das ist auch das, was wir sehen. Herr Dreyling hat vorhin über die Hochdosis gesprochen, die zum Beispiel nicht mehr in der zweiten Linie vorkommt. Wenn man ins Register schaut, haben wir 100 Patienten, die in der zweiten oder höheren Linie doch eine Hochdosistherapie hatten. Da wäre ich so promiskut, all diese Therapien in so einen Vergleich hineinzunehmen. Das wäre

aus meiner Sicht auch die richtige Strategie. Dass R-Quadrat übermäßig viel genommen wird, glaube ich nicht. Aber die Patienten bekommen immer wieder eine Chemotherapie, einen BCL2-Inhibitor, was verfügbar ist. Das ist das, was im Alltag gemacht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Es ergibt sich noch eine Nachfrage. Sie haben gesagt, dass diese Chemoimmuntherapie bzw. R-Quadrat eher Post-CAR-T angewendet wird. Wir haben auch Pirtobrutinib versus CAR-T diskutiert. In welcher Linie befinden wir uns, dass man nicht, sagen wir einmal, bei der AbD, Stichwort Positivität, doch Äpfel mit Birnen vergleicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Was Herr Heß versucht hat, darzustellen, ist: Wenn wir in der dritten, vierten Linie sind, sind wir sehr pragmatisch. Dann werden viele Dinge gemacht, die so nicht mehr in den Guidelines stehen. Wir müssen den Patienten irgendwie nach bestem Wissen und Gewissen behandeln. Darauf war das bezogen. Das hieß nicht, dass wir R-Quadrat immer erst nach CAR-T-Zellen einsetzen, sondern noch einmal: Wenn wir nominell anschauen, was bei BTKi-Versagern in den Guidelines und in den Onkopedia-Guidelines steht, darin steht im Prinzip Pirtobrutinib, CAR-T-Zellen und Venetoclax, also ein BCL2-Antidot, mit einem Sternchen nicht zugelassen. Das sind die reinen empfohlenen Therapien. Im klinischen Alltag sieht es, je weiter herunter wir in die nächste Therapielinie kommen, viel individueller aus. Das meinte Herr Heß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Danke für die Info.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe dazu eine direkte Nachfrage, weil Sie das Venetoclax angesprochen haben. Wie relevant ist hier der Off-Label-Use?

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

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Das ist die Substanz, die als Off-Label durchaus Sinn macht und bei uns in der Regel in Kombination mit BTKi immer wieder eingesetzt wird. Dem liegt eine große randomisierte Studie international zugrunde, die einen Vorteil gezeigt hat, die aber von der Firma aus strategischen Gründen nicht zur Zulassung gebracht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Professor Heß, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Heß (Unimedizin Mainz): Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen sehe ich nicht. Wir machen es im Fachaustausch immer etwas anders. Frau Kretschmer, möchten Sie ein Schlussfazit ziehen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wenn Sie mir das Angebot machen, Herr Hecken, dann nehme ich die Chance gerne wahr. Vielen Dank. – Die Diskussion war facettenreich. Es ging um die Machbarkeit, was der richtige Komparator für die AbD ist. Von der Machbarkeit höre ich von denen, die hier in der Anhörung sitzen, es ist machbar. Nur frage ich mich: Welche Fragestellung beantworten wir am Ende des Tages? Geht es darum, Versorgungslandschaften anzuschauen, also Zentren-Versorgung versus niedergelassene Versorgung? Diese Fragestellung hat wenig mit Pirtobrutinib als singuläre Substanz zu tun. Sie ergibt sich hier gerade zufällig.

Ich möchte darauf hinweisen, dass wir auf der Basis der Daten, die wir haben, keine Erkenntnislücke haben. Erkenntnisse zu generieren ist immer gut, nur die Frage, wozu führt

das? Was ist das Ergebnis daraus bei doch relativ großem Ressourcenaufwand auf vielerlei Basis? Einerseits müssen die Patienten zustimmen, in der Ärzteschaft muss sehr viel dafür getan werden, dass die Daten generiert werden können und auch verarbeitet werden, das Register muss gefüttert werden. Nicht unerheblich sind die Kosten, die auf uns als pharmazeutischer Unternehmer zukommen. Das muss man auch in den Kontext setzen.

Ein Aspekt, den wir auch haben, den ich im Eingangsstatement erwähnt habe, ist die Überführung der konditionalen, des befristeten conditional approval – mir fällt das deutsche Wort gerade nicht ein – in eine reguläre Zulassung, sobald wir in der laufenden BRUIN-Studie positive Effekte nachweisen können, die MCL in der früheren Therapielinie überprüft.

Letzter Aspekt, die vielen verschiedenen Aspekte, wie Patienten mit MCL behandelt werden: Es wird gebridget, es wird Off-Label eingesetzt, es wird in der Erstlinie, Zweitlinie, vielen Linien dahinter mit einem kunterbunten Mix von Vergleichssubstanzen verwendet. Es scheint mir im Sinne der Patienten sehr positiv, aber zu einer Evidenzgenerierung mit besonderen Hürden verbunden zu sein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten Herrn Dreyling, Herrn Wörmann und Herrn Heß. Sie haben alles gegeben, um uns die unterschiedlichen Facetten darzulegen. Damit können wir die Anhörung an der Stelle beenden. Wir werden das sehr intensiv diskutieren. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 16:03 Uhr

_

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

Lilly Deutschland GmbH:

„[…] Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei der Behandlung des r/r MCL wurde in der groß angelegten Phase-1/2-Studie BRUIN untersucht […] Die Studie schloss 778 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/kleinzelligem lymphozytischem Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom ein, darunter 166 Patienten mit MCL. […]

Die vorliegende Evidenz zeigt, dass Pirtobrutinib eine wirksame und sichere Therapieoption für die Behandlung von Patienten mit r/r MCL nach BTKi-Vortherapie darstellt. Neben der Phase-1/2-Studie BRUIN […] liegen Erfahrungen aus der Versorgungsrealität sowie adjustierte indirekte Vergleiche sowohl mit herkömmlichen Therapien (z. B. Immunchemotherapien) als auch mit Tecartus® vor, die relevante und konsistente Daten zur Wirksamkeit von Pirtobrutinib liefern. […] Vergleichende Daten zu Pirtobrutinib beim MCL aus der randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie BRUIN MCL-321, die voraussichtlich noch dieses Jahr verfügbar sein werden, werden die bestehende Evidenz zusätzlich stützen. Mit der Vorlage der Ergebnisse dieser Studie würde zugleich die Auflage der bedingten Zulassung durch die EMA erfüllt, sodass die rechtliche Grundlage für eine AbD schon früh im Verlauf der Datenerhebung nicht mehr bestehen würde. […]“

Bewertung des G-BA

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

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

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauflagten laufenden bzw. geplanten interventionellen Studien zu Pirtobrutinib hat ergeben, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten gegenüber der aktuellen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet erhoben werden.

Die Zulassung von Pirtobrutinib basiert auf Daten der pivotalen offenen, einarmigen Phase-1/2-Studie BRUIN (NCT03740529).[1] In der Studie BRUIN wurden vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien, einschließlich Mantelzell-Lymphom, untersucht. Aus der Studie BRUIN liegen keine vergleichenden Daten von Pirtobrutinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard vor.

Im Rahmen der Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung soll der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Phase-III-Studie BRUIN-MCL-321 (NCT04662255) zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom bis 31. Dezember 2026 vorlegen.[2] Bei der Studie BRUIN-MCL-321 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib nach Wahl des Prüfarztes bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die bereits eine oder mehrere Therapielinien erhalten haben und noch nicht mit

[1] https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03740529
[2] https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662255

einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Das derzeit zugelassene Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib umfasst Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Aus der Studie BRUIN-MCL-321 ist somit keine weitergehende Evidenz für Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom nach BTK-Inhibitor-Therapie zu erwarten.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator auf Basis der Studie BRUIN und der retrospektiven Beobachtungsstudie SCHOLAR-2 vorgelegt. Diese Auswertungen von aggregierten Studienarmen wurden in der Nutzenbewertung als nicht sachgerecht erachtet.

Darüber hinaus wurden in der im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit durchgeführten Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Pirtobrutinib für das Indikationsgebiet der „Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden“ keine weiteren vergleichenden Studien identifiziert.

Aufgrund der genannten Limitationen stuft der G-BA die von der Zulassungsbehörde beauflagten Studien als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Lilly Deutschland GmbH:

„[…] Pirtobrutinib ist im Gegensatz zu einer CAR-T- Zelltherapie niedrigschwellig verfügbar, kann rasch eingesetzt werden und wird als orale Therapie verabreicht, was insbesondere für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder dringendem Behandlungsbedarf von Bedeutung ist. Eine Einschränkung des Zugangs zu Pirtobrutinib, etwa durch die verpflichtende Teilnahme am EMCL-Register, würde zusätzliche Hürden schaffen und den zeitnahen Therapiebeginn erschweren. […] Auch niedergelassene Hämato-Onkologen können Pirtobrutinib daher schnell und unkompliziert verordnen. Viele der niedergelassenen Ärzte melden ihre Daten jedoch nicht an ein Register und wären im Rahmen der AbD direkt von der damit einhergehenden Beschränkung der Versorgungbefugnis betroffen. Die nötige Auseinandersetzung mit den Anforderungen einer AbD kann im hochkomplexen, arbeitsintensiven Praxisalltag eine große Hürde darstellen. […] Sollte es im Zuge der AbD zu einer Einschränkung der Versorgungsbefugnis kommen, kann es daher zu einer unangemessenen Belastung für Patienten kommen, wenn diese einen Arztwechsel und Ortswechsel für die Versorgung vornehmen müssen oder mit schlechter wirksamen Alternativen versorgt werden.“

Bewertung des G-BA

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Pirtobrutinib hat sich die Fragestellung nach einem (langfristigen) Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation ergeben. Die entsprechenden Recherchen des IQWiG im Rahmen der Konzepterstellung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung haben ergeben, dass die identifizierten Studien nicht geeignet sind, bestehende Evidenzlücken zu beheben. Die festgestellten laufenden bzw. abgeschlossenen Studien sind nicht vergleichend angelegt. Für die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung bedarf es einer Erhebung vergleichender Daten gegenüber der festgelegten Vergleichstherapie.

Die erwartete infrage kommende Anzahl an Patientinnen und Patienten, die mit Pirtobrutinib behandelt werden können, ist gering, da es sich beim rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom um eine seltene hämato-onkologische Erkrankung handelt, eine Behandlung mit Pirtobrutinib laut Zulassung nicht für alle Patientinnen und Patienten mit

rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom infrage kommt und zugelassene Therapiealternativen existieren.

Zur Sicherstellung eines für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zureichenden Datenbestandes ist es erforderlich, dass jedenfalls aus dem Bereich der Versorgung von Versicherten mit Pirtobrutinib eine möglichst vollständige Datenerfassung erfolgt.

Leistungserbringer im Sinne des 5. Kapitel § 66 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte, medizinische Versorgungszentren und Einrichtungen nach § 95 SGB V sowie zur Versorgung zugelassene Krankenhäuser nach § 108 SGB V.

Eine Ausnahmeregelung für die Verordnung durch nicht versorgungsbefugte Leistungserbringer ausschließlich zum Zweck der Weiterverordnung und zur Sicherheit des Therapieerfolgs wird im vorliegenden Fall als erforderlich erachtet.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Lilly Deutschland GmbH:

„[…] Bis vor wenigen Jahren gab es für das r/r MCL nach BTKi-Vortherapie keine etablierte Standardtherapie. Dies spiegelt sich auch im Konzept des IQWiG wider, in dem eine Vielzahl potenzieller Komparatoren genannt wird, darunter verschiedene Immunchemotherapieregime, Tecartus®, Venetoclax sowie die allogene und autologe Stammzelltransplantation. Dabei weist das IQWiG selbst auf die sich wandelnde Therapielandschaft des r/r MCL hin.

In den letzten Jahren haben insbesondere zwei Wirkstoffe die Standardtherapie des r/r MCL nach BTKi-Vortherapie maßgeblich geprägt: die CAR-T-Zelltherapie Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) und der nicht-kovalente BTKi Pirtobrutinib.

Die Anwendung ist jedoch aufgrund logistischer und ressourcenintensiver Anforderungen (komplexer Herstellungsprozess, mehrtägige stationäre Überwachung der Patienten) ausschließlich in spezialisierten Zentren möglich. Darüber hinaus ist die Behandlung mit Tecartus® mit potenziell schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verbunden, weshalb ein guter Allgemeinzustand des Patienten vorausgesetzt wird. Aus diesen Gründen ist die Therapie mit Tecartus® nicht uneingeschränkt für alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignet.

[…] Kürzlich wurde mit Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) eine weitere CAR-T-Zelltherapie für Patienten mit r/r MCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTKi, zugelassen. […]

Darüber hinaus rücken BTKi zunehmend in frühere Therapielinien vor, wodurch sich die Zusammensetzung der Post-BTKi-Population grundlegend verändert.[…] Es besteht daher ein hohes Risiko, dass die Behandlung der in der AbD rekrutierten Vergleichspopulation zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach Beendigung der AbD nicht mehr der aktuellen Versorgungsrealität entspricht. […]“

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

„BMS begrüßt grundsätzlich die vom IQWiG vorgenommene differenzierte Betrachtung der Patient:innen in der Zweit- und Drittlinie nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie. Diese Differenzierung trägt den realen Versorgungsentscheidungen Rechnung, da sich Therapieoptionen und Therapieziele maßgeblich danach unterscheiden, ob eine CAR-T-Zelltherapie zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung infrage kommt.

Im vorliegenden Konzept wird diese Differenzierung jedoch ab der Viertlinie nicht mehr als relevant erachtet. Ab diesem Zeitpunkt wird angenommen, dass Pirtobrutinib und die vom G-BA benannten Therapieoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie – unabhängig

von einer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie – gleichermaßen infrage kommen. Dieser Annahme kann aus Sicht von BMS nicht gefolgt werden.

[…] Aus Sicht von BMS sollte die vom IQWiG für die Zweit- und Drittlinie vorgenommene Differenzierung nach CAR-T-Eignung konsequent auch für spätere Therapielinien beibehalten werden. Diese Differenzierung sollte sich entsprechend in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie widerspiegeln."

Bewertung des G-BA

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Pirtobrutinib umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation der Erwachsenen rezidivierenden oder refraktären Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden, erheben und auswerten.

Die Evidenz zum Therapiestandard bei der Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms nach mindestens einer Vortherapie einschließlich eines BTK-Inhibitors ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen genannt, wobei auf eine individualisierte Therapieentscheidung unter anderem in Abhängigkeit des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien sowie des Allgemeinzustandes hingewiesen wird. Eine Behandlungsoption, welche als Therapiestandard für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft in Betracht kommt, lässt sich nicht ableiten.

Bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Daher sollen die Kriterien für die Eignung für eine Therapie mit Pirtobrutinib bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen angewendet werden.

Zur Beurteilung der Dauer und des Umfangs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde im vorliegenden Verfahren eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien durchgeführt, die die Realisierbarkeit der AbD mit überwiegender Wahrscheinlichkeit aufzeigen. In die Beurteilung wird das zugelassene Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib, welches auch spätere Therapielinien des Mantelzell-Lymphoms umfasst, in denen die Patientinnen und Patienten bereits mit CAR-T-Zelltherapien vorbehandelt wurden, und die dazu dargelegten Äußerungen der klinischen Sachverständigen im Fachaustausch zu den erzielbaren Effekten in dieser Therapiesituation einbezogen.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:

„Ein wesentliches Risiko für die Aussagekraft einer AbD zu Pirtobrutinib ist die Überschneidung mit der laufenden AbD zu Brexu-cel […]

Laut Konzept soll die AbD im EMCL-Register durchgeführt werden, das auch für die AbD zu Brexu-cel und vorwiegend in CAR-T-Zentren rekrutiert. Für eine ausgewogene Einbeziehung aller für Pirtobrutinib zugelassenen Patienten – entsprechend ihrem Anteil an der Gesamtversorgung – wäre daher eine Erweiterung auf nicht für CAR-T-Zelltherapien zertifizierte Zentren erforderlich. Vorgeschlagen werden vereinfachte Teilnahmeoptionen für kleinere Einrichtungen, etwa Remote-Data-Entry oder die Erfassung von Patientendaten aus ambulanten Praxen durch bestehende Registerzentren. Ob diese Ansätze von den Zentren unterstützt werden, sich praktisch umsetzen lassen und die für eine AbD geforderte Datenqualität gewährleisten, bleibt offen.

Insgesamt erscheint vor dem Hintergrund der laufenden AbD zu Brexu-cel, die nur einen Teil des Anwendungsgebiets von Pirtobrutinib abdeckt, die Realisierbarkeit der AbD fraglich."

Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL)

„[…] Im Konzept-Bericht werden Anforderungen adressiert, die im EMCL-R sichergestellt sein müssen. Hierzu möchten wir folgt Stellung nehmen

[…] Eine umfängliche Erfassung der aus unserer Sicht wesentlichen Confounder findet bereits statt und ist mit Experten für das Mantelzell-Lymphom abgestimmt.

[…] Für die Fragestellung der AbD könnten weitere relevante Confounder mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten leicht durch eine Anpassung der Datenbank umfänglich erhoben werden. Wir möchten aus unseren Vorerfahrungen jedoch darauf hinweisen, dass eine Begrenzung auf wesentliche im Gegensatz zu möglichen Confoundern erfolgend sollte. […] Bei der Auswahl der Confounder sollte auch darauf geachtet werden, dass sie möglichst zuverlässig erfasst werden können.

[…] Im EMCL-Register sind derzeit europaweit 2522 (Stand 02.03.2026) Patientinnen und Patienten dokumentiert. Von den noch lebenden Patientinnen und Patienten (1845) sind ca. 550 mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom nach Vortherapie mit mindestens einem kovalenten BTK-Inhibitor.

[…] Im Register können Patientinnen und Patienten zu jedem Zeitpunkt ihres individuellen Krankheitsverlaufs aufgenommen werden – somit können Patientinnen und Patienten auch gezielt für das genannte AbD Konzept in das Register aufgenommen werden. Bereits heute sind über 100 Patienten mit einer Pirtobrutinib-Therapie im Register dokumentiert.

[…] Durch eine Verzahnung mit dem GLA-Register und dem dort zum Teil komplementären Netzwerk, lässt sich die Anzahl an Zentren weiter erhöhen und eine bessere flächendeckende Versorgung gewährleisten.

[…] Da das EMCL-Register international Patientinnen und Patienten einschließt, können neben deutschen Zentren auch Zentren aus dem Ausland mit einer vergleichbaren Versorgungssituation eingebunden werden, um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten.

[…] Erhebungszeitpunkte folgen daher im EMCL-R bisher keinen standardisierten Intervallen und erfolgen anlassbezogen.

[…] Das EMCL-R schreibt bisher keine Vorstellungsfrequenzen vor, es werden lediglich die stattgefundenen Untersuchungstermine erfasst. […] Allerdings ist aufgrund der Notwendigkeit zur Rezeption davon auszugehen, dass klinische Kontrollen in 2-3 monatlichen Abständen für den Zeitraum der Therapie erfolgen, zudem dürfte ein Ansprechen regelhaft kontrolliert werden, auch um die Fortsetzung der Therapie zu rechtfertigen.

Eine Erhebung analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagene Autoleucel wäre gemäß des Konzeptes sachgerecht und für die Registerbetreiber ohne weitere Anpassungen umsetzbar.

[…] Eine systematische Erfassung von PRO-Daten ist aktuell im EMCL-R nicht regelhaft vorgesehen, ist aber jederzeit innerhalb spezifischer Projekte möglich.

[…] Eine prospektive Erhebung von PRO-Daten ist dementsprechend analog des Vorgehens in der von uns aktiv durchgeführten AbD direkt umsetzbar.

[…] Somit könnten die Potentiale, die mit einer digitalen Erfassung einhergehen, bereits in der hier geforderten AbD genutzt werden.

[…] Wir weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass die Erhebung des Zeitpunktes T0 in einem Intervall innerhalb der ersten Woche erfolgen sollte und nicht verpflichtend prätherapeutisch. Da die Einleitung der Therapie zeitnah erfolgen kann und in der Regel wird, wird es zu einer

parallelen Einleitung von Therapie und Einschluss in die AbD kommen, die Prozesse werden nicht sequentiell erfolgen.

[…] Unerwünschte Ereignisse werden im EMCL-R nur anlassbezogen erhoben, UEs von besonderem Interesse werden aber zu bestimmten Zeitpunkten erfasst und können projektspezifisch erweitert werden (modularer Registeraufbau).

Die Datenerhebung kann jederzeit, analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagene Autoleucel, um eine standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert werden.

[…] Im EMCL-R finden automatische Dateneingabeprüfung und Plausibilitätsprüfung der Dokumentation durch geschulte Mitarbeiter statt. Darüber hinaus findet stichprobenartig ein klinisches Monitoring statt, das studienspezifisch jederzeit erweitert werden kann.

Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten in der geforderten AbD, kann eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe (von z.B. 10% der Datensätze) ohne weitere Anpassungen durchgeführt werden.

[…] Es ist aus Sicht der Registerbetreiber unbedingt notwendig, in die Prozesserstellung des Masterprotokolls beratend und gestaltend eingebunden zu werden.

[…] Im Gegensatz zur AbD zu Brexucabtagene Autoleucel sind eine weitaus größere Anzahl an Versorgungszentren in der Lage eine Therapie mit Pirtobrutinib einzuleiten.

[…] Dementsprechend schlagen wir alternativ vor, den Behandelnden die Möglichkeit zu geben, die Patienten an übergeordneten Zentren für die AbD zu registrieren (analog zu den Compassionate Use Programmen). […]“

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

„BMS begrüßt den Vorschlag des IQWiG, für die AbD zu Pirtobrutinib auf das EMCL-Register als bestehende und etablierte Registerstruktur zurückzugreifen, die bereits im Rahmen der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel genutzt wird.[…]

Ebenfalls begrüßt BMS grundsätzlich den vom IQWiG aufgezeigten Ansatz, retrospektive Daten zur Ergänzung prospektiver Datenerhebungen heranzuziehen. […]

Zusätzlich begrüßt BMS die Möglichkeit, im Rahmen des EMCL-Registers neben deutschen Zentren auch Zentren außerhalb Deutschlands einzubinden, um die Rekrutierung weiter zu erleichtern. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass bei der Auswahl der beteiligten Zentren eine vergleichbare Versorgungssituation sichergestellt wird. […]

[…] BMS teilt grundsätzlich die Einschätzung des IQWiG, dass es sinnvoll ist, bei der Planung und Durchführung der AbD zu Pirtobrutinib im EMCL Register auf die im Rahmen der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bereits etablierten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen zurückzugreifen. […]

Gleichzeitig weist BMS darauf hin, dass bei einem Einschluss von Brexucabtagen Autoleucel als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie die grundlegend unterschiedlichen Therapiekonzepte der CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zu nicht-zellulären systemischen Therapien angemessen berücksichtigt werden sollten. Dies betrifft insbesondere die Erhebung von PRO-Daten. […]“

BeOne Medicines Germany GmbH:

„[…] Für die Erhebung der im Konzept des IQWiG geforderten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erfüllt das EMCL-Register derzeit nicht die notwendigen methodischen Anforderungen. [...] Da die dafür erforderlichen Datensatzerweiterungen erst zukünftig implementiert werden können, stehen keine retrospektiven PRO oder UE Daten für die geforderte AbD im EMCL Register zur Verfügung. Dies reduziert die potenziell nutzbare Fallzahl weiter, da die Datensätze der bereits

eingeschlossenen Patienten im Register nicht vollständig sind und somit nicht für die AbD zu Pirtobrutinib verwendet werden können.

Eine robust auswertbare AbD erfordert auch eine adäquate Vergleichbarkeit von Intervention und Komparator. In diesem Fall umfasst die zVT mehr als zehn verschiedene Therapien, die als patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand, Krankheitsstadium und Vortherapien verabreicht werden […] Dies führt zu einer erheblichen klinischen Heterogenität. […] Die Therapieauswahl basiert schlussendlich auf klinischen Parametern, welche im Register nicht vollständig erfasst werden. Eine Vergleichbarkeit von Patienten, die Pirtobrutinib oder eine Vergleichstherapie erhalten haben, ist somit nicht gewährleistet und nur eingeschränkt statistisch adjustierbar.

Diese Verzerrung aufgrund der Vielzahl an Therapieoptionen wird durch die Aufnahme von Kohorten aus verschiedenen Ländern innerhalb des EMCL-Registers noch verstärkt. Das IQWiG betont, dass geringe Fallzahlen innerhalb von Deutschland durch die Erweiterung mit Patienten aus anderen europäischen Ländern ergänzt werden können. Dies vergrößert zwar die Kohorte, führt jedoch zu weiteren möglichen Confoundern, da nicht vorausgesetzt werden kann, dass die Versorgungspraxis der in das Register aufgenommenen Patienten aus anderen europäischen Ländern identisch mit derjenigen in Deutschland ist.

Des Weiteren ist für die vergleichende Auswertbarkeit der Daten einer ohnehin potenziell hoch verzerrten, nicht-randomisierten Studie entscheidend, dass der Beobachtungsbeginn der Patienten einheitlich ist. Entsprechende Verfahren zur Harmonisierung des Beobachtungsbeginns wurden bis jetzt im EMCL-Register nicht etabliert […]“

Plattform der § 65c Register:

„[…] Die aktuelle Bewertung der klinischen Krebsregister im AbD-Konzept A25-140 basiert auf einer Einschätzung, die erstmalig im Konzept zu Brexucabtagen Autoleucel (A21-130) vorgenommen und seither weitgehend unverändert fortgeschrieben wurde. Die klinischen Krebsregister haben sich seit der Erstbewertung in Struktur, Prozessen und insbesondere Datenbankqualität erheblich weiterentwickelt und sind nicht mit dem Zustand kurz nach Finalisierung des bundesweiten Ausbaus vergleichbar. […]

[…] Die klinischen Krebsregister haben eine flächendeckende, sektorenübergreifende Krebsregistrierung, die eine Datengrundlage für die reale Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten in Deutschland beinhaltet. […] Eine Selektion und Stratifikation von Patienten- und Vergleichskohorten sind somit möglich. Zusätzlich liegen die real durchgeführten Behandlungs- und Therapieinformationen vor. […] Da der vollständige Behandlungsverlauf und Therapien gemeldet werden muss, liegen den Krebsregistern alle Therapielinien vor.

Die Eignung der klinischen Krebsregister zur Abgrenzung der relevanten Zielpopulation wird durch aktuelle epidemiologische Daten zum Mantelzell-Lymphom (MCL) in Deutschland belegt. […] Basierend auf diesen Publikationen ist von etwa 1100 jährlichen Neuerkrankungen des MCL in Deutschland auszugehen.

[…] Zusätzlich erfolgt die strukturierte Registrierung von aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen nach Operationen, Strahlentherapien und Systemtherapien. Die Dokumentation erfolgt anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) […] Die strukturierte Erfassung nach CTCAE ermöglicht die Auswertung von Nebenwirkung. Eine zusätzlich vorliegende Klassifikation nach MedDRA ist nach unserem Ermessen nicht zwingend notwendig.

[…] Umfangreiche Patienten- und Tumorcharakteristika liegen in den Krebsregistern vor und werden für die Berücksichtigung von Confoundern verwendet. […] Auch wenn die Vollzähligkeit dieser Angaben noch lückenhaft ist, hat sich der Anteil von Meldungen mit spezifischen Informationen schrittweise erhöht.

[..] Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDaZuG) am 31.08.2021 ist die infrastrukturellen Grundlagen für eine bundesweite Zusammenführung und Analyse auch von klinischen, behandlungsbezogenen Krebsregisterdaten gelegt worden.

[…] Das Gesetz zur Nutzung von Gesundheitsdaten zu gemeinwohlorientierten Forschungszwecken und zur datenbasierten Weiterentwicklung des Gesundheitswesens (Gesundheitsdatennutzungsgesetz – GDNG) […] schafft eine klare Rechtsgrundlage für die anlassbezogene Zusammenführung der Krebsregisterdaten der Länder nach § 65c SGB V mit den pseudonymisierten Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) aus dem Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ Gesundheit) beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). […] Über eine zentrale Datenzugangs- und Koordinierungsstelle beim BfArM können Forschende einheitlich Anträge auf Datenzugang stellen. Durch dieses Verfahren können wesentliche für eine AbD relevante Parameter – wie Komorbiditäten, nicht onkologische Komedikation und weitere Versorgungsdaten – über die Krebsregisterdaten hinaus berücksichtigt werden.

Aufbauend auf dem GDNG und als Vorbereitung für den Europäischen Raum für Gesundheitsdaten wird das Medizinregistergesetz (MRG) zukünftig voraussichtlich die Möglichkeit der Verlinkung von krankheitsspezifischen Medizinregistern und den Daten der Landeskrebsregister ermöglichen. […]

[…] Der onkologische Basisdatensatz (oBDS) besitzt durchaus Flexibilität, die von den Krebsregistern genutzt werden. […] In den Landeskrebsregistern liegen alle Pathologiebefunde vollständig in Textform vor, aus denen anlassbezogen weitere Informationen für Auswertungen hinzugefügt werden können.

[…] Die Dokumentation von Komorbiditäten und patientenberichteten Endpunkten liegen in der Tat in den Krebsregisterdaten aufgrund ihrer Komplexität nicht vor, ist aber durch die oben beschriebenen Möglichkeiten der Verlinkung mit GKV-Daten und Medizinregistern möglich. […]"

Bewertung des G-BA

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG-Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist. Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das EMCL-Register als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden.

Es ist davon auszugehen, dass die notwendigen Daten in der laufenden AbD zu Brexucabtagen Autoleucel in ausreichendem Umfang und in ausreichender Qualität erfasst werden. Aufgrund

dessen ist grundsätzlich denkbar, dass für die Kontrollgruppe der AbD zu Pirtobrutinib retrospektive Daten verwendet werden können. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel ausschließlich Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom umfasst, die bereits 2 oder mehr systematische Therapien (einschließlich BTK-Inhibitor-Therapie) erhalten haben und für die eine CAR-T-Zelle geeignet ist. Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie und / oder mit Nichteignung für eine CAR-T-Zell-Infusion sind in den bisherigen Daten nicht abgebildet.

Der G-BA geht davon aus, dass unter den genannten Voraussetzungen zusätzlich zu zeitlich parallel erhobenen Daten zu Pirtobrutinib und der Vergleichstherapie auch zeitlich nicht parallel erhobene Daten zu Pirtobrutinib und der Vergleichstherapie, d.h. Registerdaten, die bereits seit Zulassung der Wirkstoffe Pirtobrutinib und insbesondere Brexucabtagen autoleucel erhoben worden sind, für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung genutzt werden können. Die Auswertung von zeitlich parallel erhobenen und zeitlich nicht parallel erhobenen Daten sollte getrennt erfolgen. Gleiches gilt für die Verwendung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern. Auch hier sollte eine Auswertung für jedes Register separat erfolgen.

Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im statistischen Analyseplan entsprechend vorab dargelegt werden.

Derzeit eignen sich die klinischen Krebsregister in ihrer derzeitigen Form weiterhin nicht als primäre Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib, da kurzfristiger Datensatzanpassungen und -erweiterungen, sofern dies fragestellungsspezifisch erforderlich ist und die notwendigen Daten nicht durch Verknüpfung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität (Vollständigkeit und Richtigkeit) verfügbar sind, nicht möglich sind.

Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen im GLA- und RUBIN-Register beziehen sich unter anderem auf eine Erweiterung des Datensatzes und auf eine Anpassung der Erhebungsstruktur.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

Lilly Deutschland GmbH:

„Nach Einschätzung des IQWiG ist keine valide Fallzahlschätzung für die AbD zu Pirtobrutinib bei Patienten mit r/r MCL nach BTKi-Vortherapie möglich, sodass die praktische Umsetzbarkeit der AbD fraglich erscheint.

Es werden erhebliche Unsicherheiten bezüglich der erwarteten Ereignisraten und Verteilungsverhältnissen beschrieben und lediglich aufdeckbare Effekte in verschiedenen Szenarien anstelle einer orientierenden Fallzahlschätzung dargestellt. Dies verdeutlicht die unsichere Grundlage, auf der die AbD eingeleitet wurde. Eine Studie, deren notwendige Fallzahl nicht plausibel geschätzt werden kann, ist jedoch in ihrer Aussagekraft grundsätzlich eingeschränkt. Die vorhandenen Daten zum Gesamtüberleben zeigen zudem, dass die im Konzept dargestellten Effektgrößen voraussichtlich nicht erreichbar sind. […]

Aufgrund des hohen Stellenwerts von Tecartus® für CAR-T-Zelltherapie-geeignete Patienten ab der Drittlinie (sowie off-Label in der Zweitlinie) ist nicht auszuschließen, dass ein großer Anteil der Vergleichspatienten mit Tecartus® behandelt wird. In Anbetracht der Tatsache, dass das IQWiG in der orientierenden Fallzahlschätzung der AbD zu Tecartus® von einem Ereignisanteil von 32% für Tecartus® ausging, stellt sich die Frage, warum dies in den Szenarien des vorliegenden Konzepts nicht abgebildet wurde.

[…] Die hohen methodischen Anforderungen, insbesondere die verschobene Nullhypothese und die notwendige Adjustierung für zahlreiche Confounder, erhöhen die Schwelle für einen statistisch signifikanten Nachweis eines ggf. vorhandenen Effekts erheblich. Es ist daher

wahrscheinlich, dass selbst ein bereits im indirekten Vergleich gezeigter Behandlungseffekt in der AbD nicht bestätigt werden kann. […]

Zudem setzt der Nachweis eines Behandlungseffekts in der AbD voraus, dass für alle relevanten prognostischen Faktoren eine angemessene Adjustierung möglich ist. In der Versorgungsrealität ist jedoch davon auszugehen, dass zwischen den Therapiearmen Unterschiede bestehen, die nicht vollständig erfasst oder statistisch kontrolliert werden können. […]

Die Schätzung der Fallzahlszenarien basiert im IQWiG-Konzept auf dem Endpunkt Gesamtüberleben. Die Vorteile von Pirtobrutinib bestehen jedoch nicht nur in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, vor allem im Vergleich gegenüber herkömmlichen Therapien, sondern auch in der einfachen oralen Anwendung, der sofortigen Verfügbarkeit und einem günstigen Sicherheitsprofil (insbesondere auch im Vergleich zu dem einer CAR-T-Zelltherapie). Während Aspekte hinsichtlich der Anwendung nicht adäquat über eine AbD erfasst werden können, liefern registerbasierte Settings zudem keine ausreichend umfassenden Daten zu Sicherheitsendpunkten. Hinzu kommt, dass Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in der aktuellen AbD zu Tecartus® nicht erhoben werden. Die im IQWiG-Konzept empfohlene Nutzung retrospektiver Daten von Patienten, die bereits in die bestehende AbD zu Tecartus® eingeschlossen wurden, würde dazu führen, dass der bereits nachgewiesene Vorteil von Pirtobrutinib bei der Vermeidung von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht bestätigt werden kann.

Insgesamt liegt somit für die angedachte AbD weder eine realistische Fallzahlschätzung basierend auf dem Gesamtüberleben vor, noch werden weitere wichtige Endpunkte in die Überlegungen des IQWiG zur Rekrutierung miteinbezogen. Aussagekräftige Ergebnisse auf dieser Basis sind somit unwahrscheinlich."

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:

„[…] Damit erfüllt das IQWiG-Konzept die Anforderung nicht, die Machbarkeit einer AbD zu beurteilen. Es ist somit fraglich, ob die AbD zu Pirtobrutinib ihren Zweck erfüllen kann: innerhalb angemessener Zeit geeignete Daten für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu generieren.

Eine Evaluation der Machbarkeit einer AbD hängt ganz wesentlich davon ab, die Fallzahl abzuschätzen, die nötig ist, um die Studie erfolgreich durchzuführen. Die vom IQWiG vorgenommene „orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien" ist hierfür nicht zweckdienlich, denn es werden dabei theoretische und generische „aufdeckbare Effekte" dargestellt, die vom Kontext der konkreten AbD und der Indikation losgelöst sind. Ob eine AbD auch in einem angemessenen Zeitrahmen realisierbar ist, wird in diesem Zusammenhang nicht evaluiert. […]

Ein HR von 0,32 im Endpunkt Gesamtüberleben (overall survival, OS) – also eine Reduktion des Sterberisikos um etwa zwei Drittel! – ist in der Hämato-Onkologie ein bisher in klinischen Studien nicht erreichtes Ergebnis. Es ist daher unrealistisch, ein solches HR im Rahmen einer AbD zu erzielen, insbesondere vor dem Hintergrund des sehr heterogenen Anwendungsgebiets R/R MCL.

Das Beispiel des IQWiG kann suggerieren, dass eine Fallzahl von 300 ausreichend wäre, mit den methodischen Anforderungen an eine AbD einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zVT zu zeigen. Dieser Eindruck ist irreführend und lässt sich aus der theoretischen Betrachtung von Fallzahlszenarien nicht ableiten, zumal die zugrunde gelegten Annahmen arbiträr wirken. […]

Im Anwendungsgebiet R/R MCL findet bereits eine AbD statt, nämlich zur CAR-T-Zelltherapie mit Brexucabtagen Autoleucel (Brexu-cel) […] Im dazugehörigen Konzept hatte das IQWiG trotz ähnlich limitierter Datenlage (ebenfalls nur einarmige Studien) eine Fallzahlschätzung vorgenommen […]

Bemerkenswerterweise war es in der laufenden AbD zu Brexu-cel auch in der ersten Zwischenanalyse (18 Monate nach Beginn der AbD) nicht möglich, eine endgültige Fallzahlschätzung anhand der Therapieeffekte vorzunehmen […] Dies stellt infrage, ob die laufende AbD zu Brexu-cel innerhalb angemessener Zeit eine ausreichende Zahl an Patienten mit R/R MCL rekrutieren kann, um verwertbare Daten für die Nutzenbewertung zu erheben. Auch vor diesem Hintergrund erscheint die Realisierbarkeit einer AbD zu Pirtobrutinib zweifelhaft."

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

„BMS weist darauf hin, dass die vom IQWiG hergeleitete Schätzung der Patientenzahlen (130 bis 172 Patient:innen) von der im G-BA Beschluss zu Pirtobrutinib zugrunde gelegten Anzahl der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet (ca. 105 bis 150 Patient:innen) abweicht.

Aus Sicht von BMS erscheint die vom IQWiG angenommene Patientenzahl überschätzt, da Pirtobrutinib insbesondere für Patient:innen relevant ist, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht (mehr) infrage kommt. Die Herleitung der Patientenzahlen im IQWiG-Konzept berücksichtigt die im selben Konzept benannte Differenzierung zwischen Patient:innen mit Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie und solchen ohne (bzw. nicht mehr bestehender) CAR-T-Eignung nicht explizit.[…]

Aus Sicht von BMS sollte die Konzepterstellung zur Einschätzung der grundsätzlichen Machbarkeit einer AbD differenzierter erfolgen. So sollten auch Rahmenbedingungen wie beispielsweise die Heterogenität der verfügbaren Therapiekonzepte, Präferenzen von Ärzt:innen und Patient:innen, der Stellenwert von Pirtobrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet und ein möglicher Selektionsbias berücksichtigt werden. Weiter greift das Vorgehen des IQWiG, im Falle unzureichender Datenlage Fallzahlszenarien zu skizzieren und eine „aufdeckbare Effektgröße" anzugeben, ohne deren realistische Erreichbarkeit näher einzuordnen, aus Sicht von BMS zu kurz. […]."

BeOne Medicines Germany GmbH:

„[…] Das IQWiG räumt ein, dass im vorliegenden Fall keine valide Fallzahlschätzung möglich ist. Die stattdessen vorgelegten orientierenden Fallzahlszenarien für einen aufdeckbaren Effekt des HR bei verschobener Nullhypothese (H0: HR ≥ 0,5) mit Patientenzahlen von 200 bis 400 Patienten, unterschiedlich verteilt auf Intervention- und Vergleichstherapien, legen eine minimal nachweisbare Effektgröße, je nach Szenario, zwischen HR 0,16 und 0,36 fest. Derart dramatische Effekte sind bei einem BTKi, der in höheren Therapielinien bei Patienten mit rrMCL eingesetzt wird, medizinisch nicht plausibel. Unter den vom IQWiG betrachteten Szenarien (N = 200 bis 400 Patienten) ist ein klinischer Effekt sehr wahrscheinlich statistisch nicht nachweisbar, selbst wenn das Ausmaß des Effektes klinisch hoch relevant ist. Ein Effekt könnte vermutlich nur mit einer deutlich größeren Patientenpopulation im vierstelligen Bereich nachgewiesen werden. Das Erreichen dieser Fallzahlen ist jedoch auf Grund der Seltenheit des rrMCL auch bei potenziell steigender Rekrutierungszahl während der geplanten Studiendauer der AbD nicht realistisch. Damit ist zu erwarten, dass eine erneute Nutzenbewertung von Pirtobrutinib im Anwendungsgebiet auf Grundlage der in der AbD gewonnenen Daten einen statistisch nicht belegbaren, aber real vorhandenen therapeutischen Effekt ausweisen wird."

Bewertung des G-BA:

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

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt

werden. Ein wesentliches Therapieziel beim Mantelzell-Lymphom ist die Erhöhung des Gesamtüberlebens.

Im IQWiG-Konzept wurde eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. In den Studien im Anwendungsgebiet lag die mediane Überlebenszeit zwischen 9,7 und 46,4 Monaten bei medianen Beobachtungsdauern zwischen 23,5 und 47,5 Monaten. Zur Beobachtung nachhaltiger Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens über eine Dauer von 36 Monate nachbeobachtet werden.

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

Es wurden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunktes, hier Gesamtüberleben, berechnet, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Es wurden die drei Stichprobengrößen N = 200, N = 300 und N = 400 verwendet. Für die Kontrollgruppe wurden basierend auf den vorliegenden Daten Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten von 50 %, 60 % und 70 % zu Monat 36 angenommen. Für die Interventionsgruppe wurden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 50 %, bis 60 % bzw. bis 70 % angenommen.

Darüber hinaus wurde für das Signifikanzniveau α = 2,5 % (1-seitiger Test) sowie eine verschobene Nullhypothese (H0: HR $\geq$ 0,5) angenommen. Die orientierende Fallzahlbetrachtung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Pirtobrutinib beruht auf den Annahmen der Cox-Regression, insbesondere der Annahme proportionaler Hazards. Es wurden Rekrutierungsverhältnisse von 3:1, 1:1, 1:3 zwischen Intervention und Vergleichstherapie betrachtet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind circa 130 bis 172 Patientinnen und Patienten zu erwarten. Damit ergeben sich aufdeckbare Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 0,16 bis 0,36 zum Vorteil von Pirtobrutinib gegenüber der Vergleichstherapie.

Zur Beurteilung der Dauer und des Umfangs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde im vorliegenden Verfahren eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien durchgeführt, die die Realisierbarkeit der AbD mit überwiegender Wahrscheinlichkeit aufzeigen. In die Beurteilung wird das zugelassene Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib, welches auch spätere Therapielinien des Mantelzell-Lymphoms umfasst, in denen die Patientinnen und Patienten bereits mit CAR-T-Zelltherapien vorbehandelt wurden, und die dazu dargelegten Äußerungen der klinischen Sachverständigen im Fachaustausch zu den erzielbaren Effekten in dieser Therapiesituation einbezogen. Der G-BA erachtet es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Fallzahlplanung im Studienverlauf vorgenommen wird. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze durchgeführt werden.

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/23/

Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger:

BAnz AT 06.07.2026 B3

https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

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

Vom 6. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 folgenden Beschluss gefasst:

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

„Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt wurden."

eingeleitet.

II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.

III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.

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

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

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Pirtobrutinib (rezidiviertes oder refraktäres Mantelzelllymphom)

Vom 6. November 2025

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2

2. Eckpunkte der Entscheidung 2

3. Bürokratiekostenermittlung 4

4. Verfahrensablauf 4

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

a) die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,

b) den verfahrenseinleitenden Beschluss nach § 55,

c) die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 56 unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57,

d) die Auswertung der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 57 Absatz 5,

e) den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer

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

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

Der Wirkstoff Pirtobrutinib (Jaypirca) hat am 30. Oktober 2023 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzelllymphoms von der europäischen Kommission (EC) erhalten.

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden“. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. September 2025.

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

Die Zulassung von Pirtobrutinib basiert auf Daten der pivotalen offenen, einarmigen Phase-1/2-Studie BRUIN (NCT03740529).[1] In der Studie BRUIN wurden vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien, einschließlich Mantelzelllymphom, untersucht. Aus der Studie BRUIN liegen keine vergleichenden Daten von Pirtobrutinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard vor.

Im Rahmen der Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung soll der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Phase-III-Studie BRUIN-MCL-321 (NCT04662255) zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mantelzelllymphom bis 31. Dezember 2026 vorlegen.[2] Bei der Studie BRUIN-MCL-321 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib nach Wahl des Prüfarztes bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzelllymphom, die bereits eine oder mehrere Therapielinien erhalten haben und noch nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Das derzeit zugelassene Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib umfasst Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Aus der Studie BRUIN-MCL-321 ist somit keine weitergehende Evidenz für Patientinnen und Patienten mit Mantelzelllymphom nach BTK-Inhibitortherapie zu erwarten.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator auf Basis der Studie BRUIN und der retrospektiven Beobachtungsstudie SCHOLAR-2 vorgelegt. Diese Auswertungen von aggregierten Studienarmen wurden in der Nutzenbewertung als nicht sachgerecht erachtet.

Darüber hinaus wurden in der im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit durchgeführten Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Pirtobrutinib für das Indikationsgebiet der „Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden“ keine weiteren vergleichenden Studien identifiziert.

Auf Basis der zulassungsbegründenden Daten, den Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung und der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind demnach keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Pirtobrutinib

[1] https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03740529
[2] https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662255

gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation verfügbar bzw. zu erwarten. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen beziehungsweise geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	12. September 2022 7. August 2025 4. September 2025 20. Oktober 2025	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2025	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. November 2025	Beschlussfassung

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Pirtobrutinib (rezidiviertes oder refraktäres Mantelzelllymphom)

Vom 6. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 6. November 2025 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

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

„Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt wurden.“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertung nach § 50 Absatz 2 durch den pharmazeutischen Unternehmer.

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

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

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

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

II. Weitere Auftragspflichten

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

a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,

b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,

c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und

d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Pirtobrutinib vom 6. November 2025
- Studienrecherche für den Wirkstoff Pirtobrutinib vom 30. Juli 2025

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätester Zeitpunkt der 6. Februar 2026 vorgesehen.

Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

ABD-KONZEPT

Projekt: A25-140 Version: 1.1 Stand: 31.03.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2185

DOI: 10.60584/A25-140_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.11.2025

Interne Projektnummer

A25-140

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A25-140_V1.1

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-140_V1.1.

Schlagwörter

Pirtobrutinib, Lymphom – Mantelzell, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Pirtobrutinib, Lymphoma – Mantle Cell, Registries, Benefit Assessment, Concept

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Erstellung des vorliegenden AbD-Konzepts gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Katharina Hirsch
- Ulrike Lampert
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis vi
Abbildungsverzeichnis vii
Abkürzungsverzeichnis viii
Kurzfassung x
1 Hintergrund 1
2 Fragestellung des Berichts 2
3 Projektverlauf 4
4 Methoden 5
5 Ergebnisse 8
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib 8
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 9
5.3 Verfügbare Datenquellen 11
5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Pirtobrutinib 12
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen 13
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen 14
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung 14
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern 15
5.4.2 Charakterisierung der Register 15
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V 18
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register 18
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register 18
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V 25
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 25
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 25
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung 25
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 26
5.5.3 Auswertung der Daten 34

6 Fazit 38
7 Literatur 42
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung (nach Indikationsregistern) 50
Anhang B Suchstrategien 51
B.1 Bibliografische Datenbanken 51
B.2 Studienregister 51
Anhang C Rückmeldung zum EMCL-Register 53
Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register 73
Anhang E Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und den Komparatoren für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen 76
Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 78

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung xviii
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 10
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen zu Pirtobrutinib 12
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern 15
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 38
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung 50
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register 73
Tabelle 8: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen 76

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Komparatoren von 1:1) 31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
BCR	B-Zell-Antigen-Rezeptor
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	chimärer Antigen-Rezeptor
(e)CRF	(electronic) Case Report Form ([elektronischer] Erhebungsbogen)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom
CTIS	Clinical Trials Information System
DLBCL	Diffuse large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DRST	Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA	European Medicines Agency
EMCL	European Mantle Cell Lymphoma Network
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
EU-HTA	europaweites Health-Technology-Assessment
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLA	German Lymphoma Alliance
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index
HMA-EMA/RWD-Catalogues	Heads of Medicines Agencies – European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iOMEDICO	International Organisation of Medical Oncology
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz

Abkürzung	Bedeutung
IKSZ	Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien
KC Onkologie	Kompetenz-Centrum Onkologie
KI	Konfidenzintervall
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KRDaZuG	Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
Max	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
Min	Minimum
n. b.	nicht berechenbar
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-NHL-HG29	Quality of Life Questionnaire Non-Hodgkin Lymphoma High Grade 29
R-BAC	Rituximab in Kombination mit Bendamustin und Cytarabin
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
R-FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron in Kombination mit Rituximab
RMP	Risk Management Plan
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
UE	unerwünschtes Ereignis
VRCAP	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 06.11.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b Sozialgesetzbuch (SGB) V zu Pirtobrutinib beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Pirtobrutinib in der Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

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 AbD-Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu dem folgenden, für die frühe Nutzenbewertung relevanten, Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Rituximab,
- Lenalidomid ± Rituximab,

- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab),
- Ibrutinib,
- Temsirolimus,
- Brexucabtagen Autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien),
- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
- Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
- Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder R-Bendamustin ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM stellt zudem eine intensive Therapie dar, welche unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht kommt. R-Bendamustin stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.
- Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.

- Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

Methoden

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Pirtobrutinib
- Recherche nach Indikationsregistern
  - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
    - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
    - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.
- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
  - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports A19-43 („Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“)
  - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Ergebnisse

Laufende Datenerhebungen

Die Studie BRUIN handelt es sich um eine laufende, nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Die Studie besteht aus 3 Teilen: In Phase 1 (Dosiseskalationsphase) wurde die empfohlene Phase-2-Dosis bestimmt. In Phase 1b (Dosisexpansionsphase) wurde Pirtobrutinib entweder in Kombination mit Venetoclax oder in Kombination mit Rituximab und Venetoclax untersucht. In Phase 2 der Studie erfolgt die Bewertung einer Monotherapie mit Pirtobrutinib in der empfohlenen Phase-2-Dosis.

Im Phase-2-Teil wurden die Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von ihrer Erkrankung und Vortherapie in 1 von 7 Kohorten eingeschlossen, darunter in die Kohorte 1 und Kohorte 7

auch Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die zuvor eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben.

Die Studie J2N-MC-JZ01 ist eine von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) beauflagte laufende 1-armige Extensionsstudie (PMR 4389-2) unter dem Masterprotokoll J2N-MC-JZNY zur Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie BRUIN behandelt wurden.

Die Studie J2N-MC-JZNJ ist eine laufende, nicht kontrollierte Phase-2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei chinesischen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien, darunter auch bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom nach vorheriger BTK-Inhibitor-Therapie.

Bei der Studie J2N-MC-JZ02 handelt es sich um eine noch laufende 1-armige Extensionsstudie unter dem Masterprotokoll J2N-MC-JZNY zur Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie J2N-MC-JZNJ behandelt wurden.

Keine der identifizierten Studien ist auf den notwendigen Vergleich von Pirtobrutinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angelegt. Insgesamt sind die derzeit laufenden Datenerhebungen nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu schließen.

Abgeschlossene oder geplante Datenerhebungen

Es wurden durch die Recherche keine abgeschlossenen oder geplanten Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

Indikationsregister

Es wurden über die Suche insgesamt 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation Mantelzell-Lymphom eingeschlossen werden: EMCL-Register, GLA-Register, RUBIN-Register und klinische Krebsregister.

Im European-Mantle-Cell-Lymphoma-Network(EMCL)-Register werden seit 2016 erwachsene Patientinnen und Patienten mit dem Vorliegen eines Mantelzell-Lymphoms, unabhängig vom individuellen Behandlungszeitpunkt, registriert. Die Datenerhebung kann sowohl retrospektiv als auch prospektiv erfolgen. Ziel des Registers ist es, ein besseres Verständnis von Krankheitsverläufen unter Anwendung von verschiedenen Behandlungsmodalitäten und -sequenzen zu entwickeln. Patientinnen und Patienten werden in mehreren Ländern Europas sowie in Israel und in Ägypten rekrutiert. Erhoben werden u. a. Daten zu Demografie, Krankheitsmerkmalen, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Vitalstatus, Therapien und – projektspezifisch definiert – zu Nebenwirkungen und patientenberichteten Endpunkten (PROs).

Das German-Lymphoma-Alliance(GLA)-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der GLA mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform zur Sammlung von Daten von Patientinnen und Patienten mit malignem Lymphom (ausgenommen Morbus Hodgkin ohne gleichzeitige HIV-Infektion, multiples Myelom und chronisch lymphatische Leukämie) oder mit verwandter lymphoproliferativer Erkrankung zu schaffen. In das Register eingeschlossen werden können alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein malignes Lymphom diagnostiziert wurde, und das unabhängig vom individuellen Behandlungszeitpunkt während des Krankheitsverlaufs. Unter dem Dach des GLA-Registers werden Daten bereits bestehender Register (darunter des EMCL-Registers) eingebunden. Daten von in Deutschland neu registrierten Patientinnen und Patienten können direkt in das GLA-Register eingegeben werden. Erhoben werden patientenbezogene Daten u. a. zu Komorbiditäten, Gesamtüberleben, Therapien und – projektspezifisch – zu Nebenwirkungen und PROs. Sofern verfügbar, werden Daten zum früheren Krankheitsverlauf retrospektiv erfasst.

Das RUBIN-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) mit dem Ziel betrieben, Daten über die antineoplastische Behandlung von hämatologischen Malignomen in Deutschland zu erfassen. Das Register ist die Fortsetzung des in 2019 abgeschlossenen Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN). Eingeschlossen werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, follikulärem Lymphom, Mantelzell-Lymphom, Marginalzonen-Lymphom oder Morbus Waldenström. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register werden Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Vortherapien (sofern vorhanden) erfasst. PRO-Daten sollen über eine Dauer von 1 Jahr erhoben werden.

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten. Die klinischen Krebsregister sollen demnach grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen. Durch diese länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den jeweiligen Strukturen der 15 Krebsregister. Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDaZuG) wurde die Zusammenführung der Daten der Landeskrebsregister auf Bundesebene in 2 Stufen geregelt. In Stufe 1 wurde der von den Landeskrebsregistern an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) zu übermittelnde Datensatz seit Anfang 2023 um verschiedene klinische Daten, insbesondere um Angaben zur Therapie und zum Verlauf der Erkrankung, erweitert. In Stufe 2 wurde ein Konzept zur Schaffung einer Plattform (PLATO 2) entwickelt, die eine bundesweite anlassbezogene Zusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern und eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten (Data Linkage) ermöglichen soll. Das Konzept eröffnet allerdings nicht die Möglichkeit kurzfristiger Datensatzanpassungen und -erweiterungen, insofern diese fragestellungsspezifisch erforderlich sind und die notwendigen

Daten nicht über Verknüpfung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität verfügbar sind. Aus diesem Grund eignen sich die klinischen Krebsregister in ihrer derzeitigen Form nicht als primäre Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür lediglich eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage. Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten weitere potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die zu vergleichenden Behandlungsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle.

Für eine zeitnahe AbD zu Pirtobrutinib erscheint zum jetzigen Zeitpunkt das EMCL-Register aus folgenden Gründen die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein:

Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel (Beginn: 21.08.2023) im EMCL-Register durchgeführt wird, bietet es sich an, diese verfügbare funktionsfähige Dateninfrastruktur zu nutzen und die AbD zu Pirtobrutinib ebenfalls im EMCL-Register durchzuführen. Hierbei ist es sinnvoll, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bereits verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (darunter z. B. Operationalisierungen) zu übernehmen. Im Sinne der Realisierbarkeit der AbD eröffnet die Durchführung im EMCL-Register zusätzlich die Möglichkeit, Patientinnen und Patienten (ab der Drittlinie) in die Kontrollgruppe einzuschließen, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel mit einem der für das vorliegende Konzept vom G-BA genannten Komparatoren (inklusive Brexucabtagen Autoleucel) behandelt werden.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

In der vorliegenden Fragestellung ist primäres Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Basierend auf den Ergebnissen der Studie BRUIN zu Pirtobrutinib und den publizierten Überlebenszeiten zu den vom G-BA benannten Therapieoptionen (Komparatoren) im Rahmen einer individualisierten Therapie ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre. Demnach sollten die Patientinnen und Patienten in der AbD mindestens für eine Dauer von 36 Monaten nachbeobachtet werden sollten.

Da die vorhandenen Daten zu Pirtobrutinib und zu den Komparatoren keine hinreichenden Informationen für eine orientierende Fallzahlschätzung liefern (siehe hierzu unten), erfolgt im Rahmen der Konzepterstellung zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlszenarien. Es werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die anhand der potenziell für eine AbD zu Pirtobrutinib zur Verfügung stehenden Patientenzahl im zu bewertenden Anwendungsgebiet (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Gemäß dem IQWiG-Bericht G25-26 zur Einschätzung der Patientenzahlen sind ca. 130 bis 172 Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom nach Erstlinientherapie mit einem BTK-Inhibitor in Deutschland zu erwarten. Angemerkt wird jedoch, dass die berichteten Patientenzahlen niedriger liegen als die, die sich bei vollständiger Berücksichtigung aller relevanten Kriterien des Anwendungsgebiets ergeben würden. Darüber hinaus eröffnet das EMCL-Register als europäisches Register die Möglichkeit, sowohl deutsche Zentren als auch Zentren außerhalb Deutschlands einzubinden, um so die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen und Patienten für die AbD zu gewährleisten. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Versorgungssituation in jenen Zentren außerhalb Deutschlands, aus denen Daten bezogen werden sollen, hinreichend mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar ist. Bei Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands ist von einer Anzahl von Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet auszugehen, die die für Deutschland geschätzte (niedrig angesetzte) Patientenzahl deutlich übersteigt.

Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Gesamtüberlebens – dargestellt, die bei der im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahl mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Es werden die Stichprobengrößen N = 200, N = 300 und N = 400 gewählt. Für die Kontrollgruppe werden Anteile verstorbener Patientinnen und Patienten (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 50 %, 60 % und 70 % zu Monat 36 angenommen. Für die Interventionsgruppe werden die sich jeweils ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 50 %, bis 60 % bzw. bis 70 % dargestellt.

Des Weiteren wurden den Schätzungen übliche Werte für das Signifikanzniveau (α = 2,5 % mit 1-seitigem Test) und die verschobene Nullhypothese (H_0: HR ≥ 0,5) zugrunde gelegt. Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen wurden mit SAS 9.4 unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 vorgenommen. Die orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien für eine potenzielle AbD zu Pirtobrutinib basiert dabei auf Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Eine Unsicherheit ergibt sich daraus, dass sich der Stellenwert der Therapie mit Pirtobrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet je nach Therapielinie unterscheidet: Pirtobrutinib kann in verschiedenen Therapielinien (vor chimärer-Antigen-Rezeptor[CAR]-T-Zell-Infusion, mit CAR-T-Zell-Infusion [als Brückentherapie] und nach CAR-T-Zell-Infusion) und bei Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht infrage kommt, eingesetzt werden. Dadurch ist die Abschätzung, wie sich die Patientinnen und Patienten wahrscheinlich auf die zu vergleichenden Gruppen verteilen werden, erschwert. Aus diesem Grund werden Rekrutierungsverhältnisse von 3:1, 1:1 und 1:3 (Intervention zu Komparatoren) betrachtet.

Es ergibt sich ein in einer AbD minimal aufdeckbarer Effekt mit einer Spanne von HR = 0,23 bis HR = 0,34. Zum Beispiel kann bei einer Stichprobengröße von insgesamt 300 Patientinnen und Patienten und einem Verteilungsverhältnis zwischen den Gruppen von 1:1 (Intervention zu Komparatoren), einem Ereignisanteil von 60 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 50 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,32 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind allgemeine methodische Anforderungen an die Generierung von versorgungsnahen Daten und die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Eine weiterführende wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung im Kontext nicht randomisierter vergleichender Studien findet sich im Rapid Report A25-13 („Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“).

Die Planung der Auswertung solcher Studien und folglich auch der Registerstudie für die AbD zu Pirtobrutinib umfasst die Erstellung eines detaillierten statistischen Analyseplans (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 eine adäquate Adjustierung für potenzielle Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig, alle wesentlichen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Nach derzeitigem Stand kann gemäß Rapid Report A25-13 ein Propensity-Score-Verfahren unter bestimmten Bedingungen eine geeignete Methode zur Adjustierung für Confounder sein und zu interpretierbaren Ergebnissen führen. Dabei sind u. a. 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 zur Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist eine mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Aufgrund dessen ist insbesondere die Verwendung zu definierender Schwellenwerte für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität notwendig.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Pirtobrutinib hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden
I(ntervention)	Pirtobrutinib
C(omparison)	Individualisierte Therapie[a, b, c] unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab[d] ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)[d] ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)[d] ▪ Ibrutinib[e] ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen Autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)[f] ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Blutungen - Herzerkrankungen - Infektionen

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

a. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.
c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
d. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.
e. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.
f. Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; HTA: Health Technology Assessment; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Pirtobrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel im EMCL-Register durchgeführt wird, bietet es sich an, diese verfügbare funktionsfähige Dateninfrastruktur zu nutzen und die AbD zu Pirtobrutinib ebenfalls im EMCL-Register durchzuführen. Dabei ist es sinnvoll, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bereits verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen zu übernehmen. Dies schließt eine im EMCL-Register projektspezifisch umsetzbare und für die AbD notwendige Erweiterung des Datensatzes (um PROs und unerwünschte Ereignisse [UEs]) ein.
- Es ist grundsätzlich denkbar, dass für die Kontrollgruppe der AbD zu Pirtobrutinib retrospektive Daten, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel in ausreichender Qualität erhoben wurden, verwendet werden können. Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel jedoch nur Patientinnen und Patienten umfasst, die bereits 2 oder mehr systematische Therapien (einschließlich BTK-Inhibitor) erhalten haben und für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist, bilden die bislang erhobenen Daten die für die AbD zu Pirtobrutinib relevante Kontrollgruppe nicht vollständig ab.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
  - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde daher eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Pirtobrutinib auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahl und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.
  - Das EMCL-Register bietet die Möglichkeit, sowohl Zentren in Deutschland als auch Zentren außerhalb Deutschlands einzubinden. In diesem Fall ist von einer Patientenzahl auszugehen, die die für Deutschland geschätzte (niedrig angesetzte) Patientenzahl von ca. 130 bis 172 pro Jahr deutlich übersteigt.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter 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 (Index-Datum $[t_0]$) der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber einer Behandlung mit bestehenden Therapiealternativen zulässt. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu den derzeit laufenden Studien ist auch keine Verbesserung dieser Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung von vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehenden Evidenzlücken zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im zu bewertenden Anwendungsgebiet – sinnvoll, eine AbD zu durchzuführen.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß den derzeitigen gesetzlichen Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen Erhebung potenziell relevanter Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, um unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese einen ausreichend großen Effekt zu zeigen. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die notwendige Fallzahl deutlich reduzieren und so die Machbarkeit der AbD erhöhen.

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Pirtobrutinib

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b Sozialgesetzbuch (SGB) V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder mit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauflagt 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 06.11.2025 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Pirtobrutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden, eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zuge mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Pirtobrutinib liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 07.08.2025 vor [4,5].

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.

Für das AbD-Konzept war zudem die Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Für das vorliegende AbD-Konzept gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen ein.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Pirtobrutinib in der Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

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 AbD-Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu dem folgenden, für die frühe Nutzenbewertung relevanten, Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Rituximab,
- Lenalidomid ± Rituximab,
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab),
- Ibrutinib,
- Temsirolimus,
- Brexucabtagen Autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien),

- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
- Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
- Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder R-Bendamustin ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM stellt zudem eine intensive Therapie dar, welche unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht kommt. R-Bendamustin stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.
- Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.
- Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 06.11.2025 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Pirtobrutinib beauftragt.

Die Erarbeitung des AbD-Konzepts wurde anhand 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.

Änderung im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 31.03.2026 ersetzt die Version 1.0 des AbD-Konzepts vom 05.02.2026. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 enthalten:

- In der Kurzfassung und in Kapitel 2 wurde die jeweils falsch dargestellte Therapieoption R-Bendamustin im Rahmen der individualisierten Therapie in „Bendamustin + Rituximab“ korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit des AbD-Konzepts.

4 Methoden

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

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Pirtobrutinib

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

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

In den folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Pirtobrutinib gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und CTIS
- 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 A21-130 (Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung; Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen; Stand März 2022) [6] herangezogen und darauf aufbauend eine Update-Recherche durchgeführt.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

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

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

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

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

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

Für die Beurteilung der Eignung identifizierter Indikationsregister für Mantelzell-Lymphome wurde auf Informationen aus der bereits laufenden AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7] und auf aktuelle AbD-Konzepte in der Indikation DLBCL zurückgegriffen, da in diesen bereits eine Prüfung der Eignung erfolgte (A25-05 [8], A25-06 [9] und A25-07 [10], Stand: 16.04.2025). Darüber hinaus wurden die Betreiber des European-Mantle-Cell-Lymphoma-Network(EMCL)-Registers kontaktiert und darum gebeten, einen von ihnen bereits für das AbD-Konzept zu Brexucabtagen Autoleucel [6] beantworteten Fragebogen zu aktualisieren.

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 A19-43 („Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ [2])

- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Konzeptentwicklung

Basierend auf den Eignungsprüfungen 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 in den Rapid Reports A19-43 [2] und A25-13 („Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ [11]) beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnahe Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib

Die Zulassung von Pirtobrutinib basiert auf Daten der pivotalen offenen, 1-armigen Phase-1/2-Studie BRUIN (NCT03740529). In der Studie BRUIN wurden vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien, einschließlich Mantelzell-Lymphom, untersucht. Aus der Studie BRUIN liegen keine vergleichenden Daten von Pirtobrutinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard vor.

Im Rahmen der Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung soll der pU zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom bis zum 31. Dezember 2026 Daten der Phase-III-Studie BRUIN-MCL-321 (NCT04662255) vorlegen. Bei der Studie BRUIN-MCL-321 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die bereits mindestens 1 Therapielinie erhalten haben, allerdings noch nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Das derzeit zugelassene Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib umfasst Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Aus der Studie BRUIN-MCL-321 ist daher keine weitergehende Evidenz für Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom nach BTK-Inhibitor-Therapie erwartbar.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pU in Modul 4 A des Dossiers für den Endpunkt Gesamtüberleben einen indirekten Vergleich mittels Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator auf Basis der Studie BRUIN und der retrospektiven Beobachtungsstudie SCHOLAR-2 vorgelegt. Diese Auswertung wurde in der Nutzenbewertung als nicht sachgerecht erachtet.

Darüber hinaus wurden in der im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit durchgeführten Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Pirtobrutinib für das vorliegende Indikationsgebiet keine weiteren vergleichenden Studien identifiziert.

Anhand der zulassungsbegründenden Unterlagen, den Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung und den vorgelegten Daten zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind somit keine vergleichenden Daten für die Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation verfügbar bzw. zu erwarten [12].

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 Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation

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

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Das Mantelzell-Lymphom wird histologisch als indolentes B-Zell-Lymphom klassifiziert, zeigt bei einem Teil der Patientinnen und Patienten jedoch einen aggressiven Verlauf mit medianen Überlebenszeiten von 3 bis 5 Jahren. Für die Erkrankung kennzeichnend ist die chromosomale Translokation t(11;14)(q13;q32), die zur Überexpression von Cyclin D1 führt. In 95 % der Fälle lässt sich Cyclin D1 nachweisen. Diagnostiziert wird das Mantelzell-Lymphom vorrangig erst in fortgeschrittenen Stadien [13,14]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die Patientinnen und Patienten im Mittel 65 Jahre alt und überwiegend männlich (ca. 75 %) [13]. Hochrisikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung sind TP53-Mutationen, eine blastoide und pleomorphe Morphologie sowie ein hoher Ki-67-Proliferationsindex (> 30 %) [14].

Das klinische Bild ist heterogen. Es zeigt sich meist eine generalisierte Lymphadenopathie, zum Teil mit einer Splenomegalie [14,15]. In etwa 80 % bis 90 % liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, mit einer leukämischen Ausschwemmung in ungefähr 20 % bis 30 % der Fälle. Extranodale Manifestationen (z. B. im Magen-Darm-Trakt) treten häufiger als bei anderen indolenten Lymphomen auf [14]. Das primäre Therapieziel ist das Erreichen einer Langzeitremission mit gleichzeitiger Verlängerung der Überlebenszeit [13]. Obschon sich unter der initialen Therapie hohe Ansprechraten zeigen, treten häufig Rezidive auf [16]. Bei einem Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie, einschließlich BTK-Inhibitor-Therapie, ist die Evidenz im zu bewertenden Anwendungsgebiet limitiert. In aktuellen europäischen Empfehlungen werden zur Behandlung eines rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms unterschiedliche Therapieoptionen genannt, darunter eine Behandlung mit Pirtobrutinib [17,18].

Pirtobrutinib ist ein reversibler, nicht-kovalenter Inhibitor von BTK, ein wichtiges Signalprotein im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR). In B-Zellen führt die BTK-Signalübertragung zum Überleben und zu der Proliferation von B-Zellen und ist für die Adhäsion, Migration und

Chemotaxis der Zellen erforderlich. Pirtobrutinib bindet dabei sowohl an die Wildtyp-BTK als auch an BTK mit C481-Mutationen und hemmt dadurch die BTK-Kinase-Aktivität [19].

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den beschriebenen klinischen Aspekten der Erkrankung ergibt sich das in der folgenden Tabelle dargestellte PICO-Schema.

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden
I(ntervention)	Pirtobrutinib
C(omparison)	Individualisierte Therapie[a, b, c] unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab[d] ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)[d] ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)[d] ▪ Ibrutinib[e] ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen Autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)[f] ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Blutungen - Herzerkrankungen - Infektionen

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

a. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.
c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
d. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.
e. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.
f. Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; HTA: Health Technology Assessment; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab

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 u. a. 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 eine 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. Zusätzlich ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für eine Datenerhebung zur Verfügung stehen, da auf diese Weise die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzt werden kann.

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

5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Pirtobrutinib

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden jeweils auf der Webseite der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 13.11.2025). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [20] und der Risk Management Plan (RMP) [21] von Pirtobrutinib berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter von Pirtobrutinib [22], dem Multi-discipline Review [23] und den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [24] extrahiert.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 12.11.2025, Suchstrategien in Anhang B).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zusätzlich auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 13.11.2025). Es wurde das durch den pU eingereichte Dossier zu Pirtobrutinib (Modul 4 A) [25], die Dossierbewertung des IQWiG [26] sowie der Beschluss des G-BA [4,5] im vorliegenden Anwendungsgebiet gesichtet.

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

Durch die verschiedenen Rechercheschritte wurden insgesamt 4 Datenerhebungen und eine integrierte Sicherheitsanalyse identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen zu Pirtobrutinib

Studie	**Verfügbare Dokumente**			
	Zulassungs-unterlagen der EMA / FDA	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**G-BA-Unterlagen**	**Publikation und sonstige Dokumente**
Laufende Datenerhebungen				
BRUIN (LOXO-BTK-18001)	ja [20,21]	ja [27-29] / nein	ja [4,5,26]	ja [25,30-33]
J2N-MC-JZNJ	ja [20,21]	ja [34] / nein	nein	ja [34]
J2N-MC-JZ01 (PMR 4389-2)	ja [22-24]	ja [35] / nein	nein	nein
J2N-MC-JZ02	nein	ja [36] / nein	nein	nein
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PMR: Post-Marketing Requirement				

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende Datenerhebungen

BRUIN (LOXO-BTK-18001)

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Die Studie BRUIN war Grundlage für die bedingte Zulassung von Pirtobrutinib durch die Europäische Kommission.

Die Studie besteht aus 3 Teilen:

- In **Phase 1** (Dosiseskalationsphase) wurde die empfohlene Phase-2-Dosis bestimmt.
- In **Phase 1b** (Dosisexpansionsphase) wurde Pirtobrutinib in Kombination mit Venetoclax und Pirtobrutinib in Kombination mit Rituximab und Venetoclax untersucht.
- In **Phase 2** erfolgt die Bewertung einer Monotherapie mit Pirtobrutinib in der empfohlenen Phase-2-Dosis.

Im Phase-2-Teil wurden die Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von ihrer Erkrankung und der Vortherapie in 1 von 7 Kohorten eingeschlossen, darunter auch 152 Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die zuvor eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten hatten (N = 124 [Kohorte 1], N = 28 [Kohorte 7]). Primärer Endpunkt des Phase-2-Teils ist die Gesamtansprechrate. Weitere Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Da die Studie BRUIN nicht vergleichend angelegt ist, ist sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

J2N-MC-JZ01

Die Studie J2N-MC-JZ01 ist eine von der FDA beauflagte laufende 1-armige Extensionsstudie (PMR 4389-2) unter dem Masterprotokoll J2N-MC-JZNY (NCT06876649 [37]) mit dem Ziel der Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie BRUIN behandelt wurden.

Die Studie J2N-MC-JZ01 ist nicht vergleichend angelegt und folglich nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

J2N-MC-JZNJ

Bei der Studie J2N-MC-JZNJ handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte Phase-2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei chinesischen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien, darunter auch bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom nach vorheriger Therapie mit einem BTK-Inhibitor. Primärer Endpunkt ist die

Gesamtansprechrate, sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Da die Studie J2N-MC-JZNJ nicht vergleichend angelegt ist, ist sie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

J2N-MC-JZ02

Bei der Studie J2N-MC-JZ02 handelt es sich um eine laufende 1-armige Extensionsstudie unter dem Masterprotokoll J2N-MC-JZNY (NCT06876649 [37]) für die Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie J2N-MC-JZNJ behandelt wurden.

Die Studie J2N-MC-JZ02 ist nicht vergleichend angelegt und folglich nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Abgeschlossene oder geplante Datenerhebungen

Es wurden durch die Recherche keine abgeschlossenen oder geplanten Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wurden 4 laufende Datenerhebungen identifiziert. Da alle Studien 1-armig sind, liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten von Pirtobrutinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien nicht geeignet, die bestehende Evidenzlücke zu schließen. Abgeschlossene oder geplante Datenerhebungen wurden nicht identifiziert.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 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 einer studienindividuellen Datenerhebung primär Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung dafür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. auch die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der entsprechenden 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 Pirtobrutinib 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 A21-130 (Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung; Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen; Stand März 2022) [6] herangezogen und eine entsprechende Update-Recherche durchgeführt (zur Dokumentation der Informationsbeschaffung und zu den Suchstrategien siehe Anhang A und Anhang B). Für die auf diese Weise identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche: 12.11.2025) wurde in einem nächsten Schritt geprüft, ob sie gemäß Einschlusskriterien eine potenzielle Datenquelle für die AbD darstellen.

Über diese Suche wurden 4 Register identifiziert, in die jeweils Patientinnen und Patienten in der Indikation Mantelzell-Lymphom eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern[a]

	Verfügbare Dokumente[b]		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Eintrag in Studienregister**	**Sonstige Dokumente**
Identifizierte Indikationsregister			
EMCL-Register	nein	ja [38]	ja [7,39-42]
GLA-Register	nein	ja [43]	ja [44,45]
RUBIN-Register	nein	ja [46]	nein
klinische Krebsregister	nein	nein	ja [47-51]

a. nach Anwendung der oben genannten Einschlusskriterien
b. um Dokumente ergänzt, die von den Registerbetreibenden im Rahmen der Konzepterstellung zur Verfügung gestellt wurden

EMCL: European Mantle Cell Lymphoma Network; GLA: German Lymphoma Alliance

Neben diesen 4 Indikationsregistern werden die Einschlusskriterien auch durch das Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [52] und das Deutsche Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST) [53] erfüllt. Bei beiden Registern handelt es sich um Prozedurenregister, die für Pirtobrutinib keine Daten und für die Vergleichsseite ausschließlich Daten für Brexucabtagen Autoleucel und Stammzelltransplantationen erheben. Demnach eignen sich beide Register nicht als primäre Datenquelle für die AbD zu Pirtobrutinib und werden daher im Folgenden nicht weiter charakterisiert.

5.4.2 Charakterisierung der Register

EMCL-Register

Im European-Mantle-Cell-Lymphoma-Network(EMCL)-Register werden seit 2016 erwachsene Patientinnen und Patienten mit dem Vorliegen eines Mantelzell-Lymphoms, unabhängig vom individuellen Behandlungszeitpunkt, registriert. Die Datenerhebung kann sowohl retrospektiv

als auch prospektiv erfolgen. Ziel des Registers ist es, ein besseres Verständnis von Krankheitsverläufen unter Anwendung von verschiedenen Behandlungsmodalitäten und -sequenzen zu entwickeln. Patientinnen und Patienten werden in mehreren Ländern Europas sowie in Israel und in Ägypten rekrutiert. Erhoben werden u. a. Daten zu Demografie, Krankheitsmerkmalen, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Vitalstatus, Therapien und – projektspezifisch definiert – zu Nebenwirkungen und patientenberichteten Endpunkten (PROs).

Für die Konzepterstellung wurden das Registerprotokoll und der annotierte Erhebungsbogen (Case Report Form [CRF]) übermittelt. Laut Angaben der Registerbetreibenden gibt es zudem einen Datenplan / ein Kodierhandbuch und Standard Operating Procedures (SOPs).

Nationale Register mit Rekrutierung in Deutschland

GLA-Register

Das German-Lymphoma-Alliance(GLA)-Register ist seit dem Jahr 2023 aktiv und wird von der GLA mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform für die Sammlung von Daten von Patientinnen und Patienten mit malignem Lymphom (ausgenommen Morbus Hodgkin ohne gleichzeitige HIV-Infektion, multiples Myelom und chronisch lymphatische Leukämie) oder mit verwandter lymphoproliferativer Erkrankung zu schaffen. Eingeschlossen werden können alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein malignes Lymphom diagnostiziert wurde, und das unabhängig von ihrem individuellen Behandlungszeitpunkt während ihres Krankheitsverlaufs. Unter dem Dach des GLA-Registers werden Daten bestehender Register (darunter des EMCL-Registers) eingebunden. Daten in Deutschland neu registrierter Patientinnen und Patienten können direkt in das GLA-Register eingegeben werden. Erhoben werden patientenbezogene Daten u. a. zu Komorbiditäten, zum Gesamtüberleben, zu Therapien und – projektspezifisch definiert – zu Nebenwirkungen und PROs. Sofern verfügbar, werden relevante Daten zum früheren Krankheitsverlauf retrospektiv erfasst. Finanziell unterstützt wird das Register durch verschiedene, auf der Website des GLA-Registers als Sponsoren aufgeführte, pUs.

Für die Konzepterstellung zu Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) und Epcoritamab (A25-07 [10]) lagen das Registerprotokoll und der annotierte Erhebungsbogen (CFR) vor. Gemäß Angaben der Registerbetreibenden gibt es zusätzlich einen Datenplan / ein Kodierhandbuch und SOPs.

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) mit dem Ziel betrieben, Daten über die antineoplastische Behandlung von hämatologischen Malignomen in Deutschland zu erfassen. Dabei handelt es sich um eine Fortsetzung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN). Im TLN-Register wurden die Patientinnen und Patienten bis zum Jahr 2019 beobachtet. Gemäß Registereintrag erfolgt die Weiterbeobachtung und Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten im RUBIN-Register

seit dem 3. Quartal 2023. Eingeschlossen werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit 1 der folgenden Diagnosen: chronisch lymphatische Leukämie, DLBCL, follikuläres Lymphom, Mantelzell-Lymphom, Marginalzonen-Lymphom oder Morbus Waldenström. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das RUBIN-Register werden Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Vortherapien (sofern vorhanden) erfasst. Für die 3 Endpunkte Ansprechen, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben ist eine Nachbeobachtung von 5 Jahren geplant, PRO-Daten sollen hingegen über eine Dauer von 1 Jahr erhoben werden. Finanziell unterstützt wird das Register durch verschiedene pUs.

Für die Konzepterstellung zu Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) und Epcoritamab (A25-07 [10]) lag das Registerprotokoll vor. Gemäß Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan / ein Kodierhandbuch und SOPs.

Klinische Krebsregister

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten. Die klinischen Krebsregister sollen demnach grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen. Erhoben werden sollen Daten über das Auftreten, die Therapie und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung. Aufgrund der länderspezifischen Umsetzung bestehen allerdings Unterschiede in den jeweiligen Strukturen der 15 Krebsregister: Anteilig wurden bestehende epidemiologische Krebsregister zu klinischen Krebsregistern erweitert, es fand ein Zusammenschluss bestehender einrichtungsbezogener klinischer Krebsregister zu einem gemeinsamen klinischen Krebsregister statt oder es wurden vollständig neue Strukturen geschaffen. Für die Harmonisierung der Daten und strukturierte Zusammenarbeit der Landeskrebsregister wurde ein Expertengremium (sog. „Plattform § 65c“) gegründet. Ziel der Plattform § 65c ist es, unter Beachtung der Bundes- und Landesregelungen, ein möglichst einheitliches Verfahren für die flächendeckende klinische Krebsregistrierung festzulegen.

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDaZuG) wurde die Zusammenführung der Daten der Landeskrebsregister auf Bundesebene in 2 Stufen geregelt. In Stufe 1 wurde der von den Landeskrebsregistern an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) zu übermittelnde Datensatz seit Anfang 2023 um verschiedene klinische Daten, insbesondere um Angaben zur Therapie und zum Verlauf der Erkrankung, erweitert. In Stufe 2 wurde ein Konzept zur Schaffung einer Plattform (PLATO 2) entwickelt, die eine bundesweite anlassbezogene Zusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern und eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten (Data Linkage) ermöglichen soll.

Im Rahmen der Konzepterstellung zu Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) und Epcoritamab (A25-07 [10]) war der öffentlich verfügbare einheitliche onkologische Basisdatensatz einsehbar [50]. Laut Angaben 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

Die Eignung der identifizierten nationalen Indikationsregister, GLA-Register, RUBIN-Register und klinische Krebsregister, wurde erst vor Kurzem in den AbD-Konzepten zu den Wirkstoffen Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) sowie Epcoritamab (A25-07 [10]) geprüft und ausführlich beschrieben. Auf erneute Anfragen der Registerbetreibenden wurde daher verzichtet.

Mit den Betreibern des EMCL-Registers wurde ein Videomeeting durchgeführt. Gegenstand des Treffens war u. a. ein Austausch über bisherige praktische Erfahrungen mit der laufenden AbD zu Brexucabtagen Autoleucel im EMCL-Register.

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Die Kontaktpersonen des EMCL-Registers wurden im Anschluss an das Videomeeting gebeten, den bereits für das AbD-Konzept zu Brexucabtagen Autoleucel (A21-130 [6]) beantworteten Fragebogen zu aktualisieren. Dieser bestand aus insgesamt 3 Teilen. Dabei wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung und spezifische Punkte zum Zwecke der Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung angefragt.

Der ausgefüllte Fragebogen des EMCL-Registers ist in Anhang C aufgeführt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG [2] lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten. Diese Qualitätskriterien wurden der jeweiligen Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Ferner wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD ist. In Anhang D ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien durch die Register dargestellt.

EMCL-Register

Das EMCL-Register ist als Indikationsregister auf Basis der im Rahmen der Konzepterstellung vorliegenden Informationen als primäre Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib geeignet.

Im EMCL-Register werden bereits umfangreiche Daten zum Krankheitsverlauf ab Erstdiagnose bis zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder bis Lost to Follow-up abgefragt. Der Datensatz des Registers wurde von einer Expertenrunde des EMCL-Netzwerks entwickelt und wird bei Bedarf jährlich auf Basis neuer Erkenntnisse angepasst. Davon umfasst sind u. a. Daten zu prognostischen Faktoren (z. B. Ki-67-Proliferationsindex und TP53-Mutation) und Therapien. Positiv hervorzuheben ist, dass der Tag der Therapieentscheidung (z. B. über die Entscheidung im Tumorboard) und das Ende jeder Therapielinie, einschließlich Grund für das Ende, erfasst werden. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientenpopulation (ab der Zweitlinie) ist somit möglich. Die Registerbetreibenden geben an, dass der Registerdatensatz aufgrund seines modularen Aufbaus für spezifische Auswertungszwecke innerhalb von 1 bis 3 Monaten ergänzt werden kann.

Es werden alle Daten zu Erstdiagnose, zu jedem Progress und zu jeder Therapielinie über einen elektronischen CRF (eCRF) erfasst. Zudem erfolgt eine jährliche Aufforderung, den Krankheitsstatus zu aktualisieren. Eine Anpassung dieses Beobachtungsintervalls ist gemäß Auskunft der Registerbetreibenden möglich.

Im Register werden als potenzielle Confounder bereits allgemeine und krankheitsspezifische Daten (Komorbiditäten, Alter, Geschlecht, Hematopoietic-Cell-Transplantation-Comorbidity-Index[HCT-CI]-Score, Krankheitsausbreitung und Risikofaktoren, pathologischen Parametern, Krankheitsdauer [für das Rezidiv]) erfasst. Des Weiteren führen die Registerbetreibenden aus, dass die Auswahl analyserelevanter Confounder vor der jeweiligen Analyse im zugehörigen spezifischen statistischen Analyseplan (SAP) nach dem Vorgehen analog zu Pufulete 2022 [54] prospektiv festgelegt wird. Zu allgemeinen Anforderungen an die Adjustierung für Confounder siehe Abschnitt 5.5.3.

Ein Schulungsangebot zur Dateneingabe steht sowohl teilnehmenden Zentren bei Initiierung als auch neuem Erhebungspersonal, ergänzt um Schulungen zur Auffrischung, zur Verfügung. Zusätzlich können weitere projektspezifische Schulungen erfolgen. Ein Qualitätsmanagementsystem existiert.

Laut Angaben der Registerbetreibenden besteht im EMCL-Register die Möglichkeit von Record Linkage, insofern individuelle Identifikationsnummern (unique identifier) vorhanden und die rechtlichen Voraussetzungen für die Verknüpfung mit anderen Datenquellen geschaffen sind. Ein Datenabgleich mit den klinischen Krebsregistern wird zukünftig angestrebt. Zur Nachverfolgung von in der Nachbeobachtung verloren gegangenen Patientinnen und Patienten (Lost to Follow-up) findet ein Datenabgleich mit den Melderegistern statt.

Folgende Punkte sind im Falle der Durchführung der AbD zu Pirtobrutinib im EMCL-Register zu beachten:

Vollzähligkeit

Im EMCL-Register sind laut Angaben der Registerbetreibenden derzeit europaweit insgesamt 2381 Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom dokumentiert, darunter Ende Juni 2025 533 (noch lebende) Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom nach Vortherapie mit mindestens 1 kovalenten BTK-Inhibitor. Darunter wird die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in teilnehmenden Zentren in Deutschland behandelt. Eingesetzt wird Pirtobrutinib in deutschen Zentren sowohl in der Zweitlinie (n = 25) als auch ab der Drittlinie (n = 92).

Die Registerbetreibenden führen aus, dass das EMCL-Register bereits auf ein großes Netzwerk aus Kliniken und großen Arztpraxen zurückgreifen kann und eine Aktivierung weiterer Zentren erfolgt. Sie gehen aus diesem Grund davon aus, dass die Registerdaten zum jetzigen Zeitpunkt bereits repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation sind. Zugleich wird erwähnt, dass eine Abdeckung (und Aktivierung) aller Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland, in denen Pirtobrutinib verordnet werden kann, eine große Herausforderung darstelle. Daher schlagen die Registerbetreibenden u. a. vereinfachte Teilnahmeoptionen für Patientinnen und Patienten an der AbD oder eine Dokumentation der Daten aus kleineren Zentren durch große Zentren (im Sinne einer dezentralen Dokumentation) über Nutzung eines computergestützten Ferneingabesystems (Remote Data Entry) vor (siehe Anhang C).

Für die AbD zu Pirtobrutinib muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe der im EMCL-Register registrierten Patientinnen und Patienten hinreichend repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien zu in einer AbD aufdeckbaren Effekten in Abhängigkeit von der Patientenzahl findet sich in Abschnitt 5.5.2.

Erhebungs- und Meldezeitpunkte

Die Datenerhebung im EMCL-Register erfolgt anlassbezogen zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register, zu Beginn und Ende einer Therapielinie und zu Beobachtungsende aufgrund von Tod, Widerruf der Einwilligung oder Lost to Follow-up. Es erfolgt darüber hinaus eine jährliche Aufforderung, den Krankheitsstatus zu aktualisieren. Das Beobachtungsintervall kann gemäß Angabe der Registerbetreibenden angepasst werden (siehe Anhang C).

Für die Durchführung der AbD und zum Zwecke der Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es erforderlich, für beide Behandlungsgruppen einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu wählen. Die Erhebungen sollten mehrfach im Jahr und in standardisierten Intervallen zu definierten Zeitpunkten erfolgen. Eine Erhebung analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7] wäre sachgerecht.

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Eine Erhebung von PRO-Daten (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) ist im EMCL-Register bislang nicht regelhaft vorgesehen, kann gemäß Registerbetreibenden jedoch, analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7], projektspezifisch erfolgen. Langfristig sollen PRO-Daten standardmäßig zu Beginn einer Therapielinie und 1-mal jährlich, z. B. über die Etablierung eines Patientenportals mit direkter Kontaktierung der Patientinnen und Patienten, erhoben werden. Als Instrumente zur Erhebung von PRO-Daten benennen die Registerbetreibenden den Fragebogen European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) und das Zusatzmodul EORTC QLQ-NHL-High Grade 29 (HG29).

Die genannten Instrumente sind geeignet, um die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom zu erheben. Für die AbD ist es erforderlich, dass die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnt, verbunden mit einer Etablierung fester Erhebungszeitpunkte mehrfach im Jahr über die gesamte Laufzeit der AbD. Hierbei sollte eine im Studienverlauf angepasste Erhebungsfrequenz gewählt werden (mit anfangs engeren, später breiteren Erhebungsintervallen), um die Belastung durch häufige Erhebungen zu verringern. Eine Erhebung analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel wäre somit angemessen. Im Falle einer Erhebung auf postalischem Weg ist bereits eine hierfür erforderliche zentrale Vertrauensstelle, angesiedelt am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz (IMBEI), eingerichtet. Potenziale, die mit einer digitalen Erhebung von PRO-Daten einhergehen würden, können auf diese Weise jedoch nicht ausgeschöpft werden [11].

Erhebung unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden im EMCL-Register bislang nicht systematisch erhoben. Es werden ausgewählte UEs, wie z. B. Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) nach chimärer-Antigen-Rezeptor(CAR)-T-Zell-Infusion, erfasst. Weitere UEs können projektspezifisch hinzugefügt und mit dem System des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert werden, sofern der jeweilige Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Zentren finanziert ist (siehe Anhang C).

Für die AbD zu Pirtobrutinib ist es notwendig, dass die Datenerhebung, analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7], um eine standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 5) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im EMCL-Register finden zur Sicherstellung der Richtigkeit der erhobenen Daten automatische Dateneingabeprüfungen und Plausibilitätsprüfungen der Einträge durch ärztliche Mitarbeiter statt. Des Weiteren ist im Routinebetrieb eine stichprobenartige Überprüfung (Source Data Verification) über klinische Monitore vom Interdisziplinären Zentrum Klinische Studien (IKSZ) Mainz etabliert, die studienspezifisch erweitert werden kann (siehe Anhang C). Angaben dazu, in welchem Umfang die Prüfungen erfolgen, liegen nicht vor. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wäre die Durchführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze [2] sinnvoll.

Nationale Register mit Rekrutierung in Deutschland

Die Prüfung der grundsätzlichen Eignung der identifizierten nationalen Register (GLA-Register, RUBIN-Register und klinische Krebsregister) für eine AbD zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V erfolgte erst kürzlich in den Konzepten der AbD zu den 3 Wirkstoffen Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) und Epcoritamab (A25-07 [10]). Da die Ergebnisse der jeweiligen Eignungsprüfung im Rahmen der zuvor genannten Konzepte bereits detailliert erläutert sind, werden im vorliegenden Konzept nur die relevanten Aspekte kurz zusammengefasst dargestellt.

GLA-Register

Das GLA-Register ist als Indikationsregister auf Basis der Informationen, die zum Zeitpunkt der Erstellung der AbD-Konzepte A25-05 [8], A25-06 [9] und A25-07 [10] vorlagen, grundsätzlich als Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet geeignet. Voraussetzung hierfür ist, dass vor dem Start der AbD die in den vorgenannten Konzepten als erforderlich erachteten Anpassungen umgesetzt werden. Davon umfasst sind vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (um PROs [sowohl Symptomatik als auch gesundheitsbezogene Lebensqualität] und UEs), verbunden mit einer Anpassung der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte):

- Eine Erhebung von PRO-Daten ist im GLA-Register projektspezifisch analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7] umsetzbar. Langfristig sei laut Registerbetreibenden eine Standarderhebung mit Start jeder neuen Therapielinie und 1-mal jährlich für alle Patientinnen und Patienten möglich. Zum Zwecke der Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie sind für beide Behandlungsgruppen einheitliche Erhebungszeitpunkte zu wählen. Für die AbD ist es erforderlich, dass die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnt und die Erhebung mehrfach im Jahr und in standardisierten Intervallen zu definierten Zeitpunkten erfolgt. Eine Erhebung analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel wäre somit sachgerecht.

- UEs werden im GLA-Register derzeit nicht systematisch erhoben. Bisher werden ausgewählte UEs, wie z. B. ICANS und CRS nach CAR-T-Zelltherapie, erfasst. Projektspezifisch können weitere UEs ergänzt und mit MedDRA kodiert werden, insofern der Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Zentren finanziert ist. Für die AbD zu Pirtobrutinib ist es erforderlich, dass die Datenerhebung, analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7], um eine standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 5) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Das GLA-Register kann laut Auskunft der Registerbetreibenden durch den modularen Aufbau des Registers Anpassungen zeitnah (in 1 bis 3 Monaten) in Abhängigkeit von Umfang, Relevanz und Dringlichkeit umsetzen.

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register ist als Indikationsregister auf Basis der Informationen, die zum Zeitpunkt der Erstellung der AbD-Konzepte A25-05 [8], A25-06 [9] und A25-07 [10] vorlagen, prinzipiell als Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet geeignet, insofern Anpassungen, die im Rahmen der Eignungsprüfung als notwendig erachten wurden, vor Beginn der AbD umgesetzt werden. Erforderlich sind insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (um UEs) und eine Ausweitung der PRO-Datenerhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD:

- PRO-Daten sollen im RUBIN-Register (mittels EORTC-QLQ-C30-Fragebogen) ab 2025/2026 zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register, zu Beginn jeder Therapielinie und anschließend alle 3 Monate für die ersten 12 Monate erfasst werden. Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es notwendig, dass die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnt und über die gesamte Laufzeit der AbD erfolgt, idealerweise weiterhin alle 3 Monate, mindestens jedoch 2-mal jährlich.
- UEs werden im RUBIN-Register derzeit nur für einzelne Wirkstoffe erhoben. Das Erfassungsformular orientiert sich am Meldebogen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für Nebenwirkungen. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden werden die Ereignisse jeweils durch die teilnehmenden Zentren als Freitext dokumentiert und bei Bedarf durch die Registerbetreibenden mittels MedDRA kodiert. Im eCRF können laut Auskunft der Registerbetreibenden alle UEs für eine interessierende Fragestellung erfasst werden, vorausgesetzt, der Dokumentationsaufwand ist für die teilnehmenden Zentren finanziert. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die bisher erfolgte Erhebung nicht ausreichend. Für die AbD ist es erforderlich, dass das RUBIN-Register um die standardisierte und

verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 5) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Im RUBIN-Register sind gemäß Angaben der Registerbetreibenden Anpassungen flexibel und zeitnah (in 3 bis 6 Monaten) möglich.

Klinische Krebsregister

Der Verbund der klinischen Krebsregister erfasst prinzipiell alle Krebspatientinnen und Krebspatienten in Deutschland und somit auch jene mit rezidiviertem und refraktärem Mantelzell-Lymphom ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. In Anbetracht der gesetzlichen Meldepflicht ist davon auszugehen, dass die klinischen Krebsregister annähernd Vollzähligkeit für onkologische Erkrankungen erreichen.

Die Eignung der klinischen Krebsregister für die Durchführung einer AbD wurde erstmalig im Konzept für eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel beim Mantelzell-Lymphom geprüft [6]. In diesem Konzept wurde beschrieben, dass sich die klinischen Krebsregister aufgrund des nicht ausreichenden Umfangs des gesetzlich festgelegten Basisdatensatzes als primäre Datenquelle nicht eigneten. Obschon der Basisdatensatz seitdem zwar um neue Felder (z. B. zu genetischer Variante der Erkrankung, Typ der Therapieempfehlung in der Tumorkonferenz und Therapieabweichungen aufgrund von Patientenwunsch) erweitert wurde, werden weiterhin nicht alle für eine AbD relevanten Informationen erfasst. Darunter fällt u. a., dass Komorbiditäten nicht erfasst werden (ausgenommen meldepflichtige onkologische Vorerkrankungen und Therapie onkologischer Begleiterkrankungen), in der Regel keine Erhebung von PRO-Daten erfolgt und UEs nicht von allen Landesregistern (flächendeckend und einheitlich) mittels MedDRA-System kodiert werden. Zudem fehlen wesentliche Informationen zu potenziellen Confoundern und deren Identifikation. Für die Durchführung der AbD in klinischen Krebsregistern wären neben der Zusammenführung der Daten aus den verschiedenen Registern, Datensatzerweiterungen in kürzerer Frist notwendig, was nach Angabe der Registerbetreibenden nicht realisierbar ist.

Mit PLATO 2 werden die erforderlichen Infrastrukturen für eine zeitnahe anlassbezogene und fragestellungsspezifische Datenzusammenführung und -analyse von Krebsregisterdaten aus den Ländern aufgezeigt. Das Konzept eröffnet jedoch nicht die Möglichkeit kurzfristiger Datensatzanpassungen und -erweiterungen, sofern dies fragestellungsspezifisch erforderlich ist und die notwendigen Daten nicht durch Verknüpfung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität (Vollständigkeit und Richtigkeit) verfügbar sind. Aus diesem Grund eignen sich die klinischen Krebsregister in ihrer derzeitigen Form weiterhin nicht als primäre Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib.

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 eine Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und der Schaden von Pirtobrutinib sollen mit dem einer individualisierten Therapie verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [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 den Komparator auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, wohingegen für den zu bewertenden Wirkstoff qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe AbD zu Pirtobrutinib erscheint das EMCL-Register (siehe Abschnitt 5.4.3) aus folgenden Gründen die derzeit am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein:

- Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel (Beginn: 21.08.2023) im EMCL-Register durchgeführt wird [7], bietet es sich an, diese verfügbare funktionsfähige Dateninfrastruktur zu nutzen und die AbD zu Pirtobrutinib ebenfalls im EMCL-Register durchzuführen. Hierbei ist es sinnvoll, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bereits verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (darunter z. B. Operationalisierungen) zu übernehmen.
- Im Sinne der Realisierbarkeit der AbD eröffnet die Durchführung im EMCL-Register die Möglichkeit, Patientinnen und Patienten (ab der Drittlinie) in die Kontrollgruppe einschließen zu können, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel mit einem für das vorliegende Konzept vom G-BA genannten Komparator (einschließlich Brexucabtagen Autoleucel) behandelt werden.
- Da das EMCL-Register international angelegt ist, können sowohl deutsche Zentren als auch Zentren außerhalb Deutschlands mit einer vergleichbaren Versorgungssituation eingebunden werden, um für die AbD eine ausreichende Rekrutierung von Patientinnen und Patienten zu gewährleisten.

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das EMCL-Register als primäre Datenquelle für die AbD genutzt wird, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die im Rahmen der Planung der AbD zu Pirtobrutinib 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 die gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es dabei um die grundsätzliche Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (d. h. die notwendige Fallzahl bzw. die notwendige Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln [55].

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der Fragestellung ab, die mit der AbD adressiert werden soll. In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit.

Für Pirtobrutinib liegen im Dossier zur Nutzenbewertung Ergebnisse aus der noch laufenden 1-armigen Studie BRUIN (N = 90) zum Datenschnitt vom 29.07.2022 vor [25]. Es zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von 23,5 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 23,5 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [15,9 Monate; n. b.]). Dabei liegt der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten zu Monat 12 bei 69,1 % (95 %-KI: [57,7 %; 78,0 %]).

Für Therapieoptionen, die für Patientinnen und Patienten im Rahmen einer individualisierten Therapie infrage kommen, liegen für die Studie SCHOLAR-2 Ergebnisse in 2 Journalartikeln vor [56,57]. Es zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von 27,3 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 9,7 Monaten (95 %-KI: [6,3 Monate; 12,7 Monate]). Der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten zu Monat 12 beträgt 43,3 %. Anzumerken ist dabei, dass Brexucabtagen Autoleucel (als CAR-T-Zell-Produkt) in der Studie SCHOLAR-2 nicht abgebildet ist, da die bedingte Zulassung von Brexucabtagen Autoleucel (14.12.2020) erst nach der Datenerhebung für die Studie SCHOLAR-2 (Februar 2020 bis Dezember 2020) erfolgte.

Für Brexucabtagen Autoleucel liegen in einem Journalartikel [58] Daten der 1-armigen Studie ZUMA-2 zum Datenschnitt vom 23.07.2022 und in einem Postabstract Ergebnisse einer Studie auf Basis von Registerdaten aus Deutschland und der Schweiz [59] vor. In der Studie ZUMA-2 zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Anwendung der CAR-T-Zelltherapie (N = 68) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 47,5 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 46,4

Monaten (95 %-KI: [24,9 Monate; 58,7 Monate]). Der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten liegt zu Monat 12 bei 85,3 % (95 %-KI: [75,3 %; 96,6 %]). In der Studie auf Basis von Registerdaten zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Infusion von Brexucabtagen Autoleucel (N = 111) hingegen eine Überlebenszeit von im Median 1,9 Jahren (entspricht 22,8 Monaten).

Zur Beobachtung nachhaltiger Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten in der AbD zu Pirtobrutinib daher mindestens über eine Dauer von 36 Monaten nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann u. a. 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). Einen wissenschaftlichen Standard, wie groß dieser Schwellenwert sein sollte, gibt es derzeit nicht [11,55]. 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 [60]) liegen. Im Rapid Report A19-43 [2] wurde für diesen Schwellenwert ein Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen) festgelegt. Vor dem Hintergrund der im Rahmen des Rapid Reports A25-13 [11] beschriebenen methodischen Weiterentwicklungen erscheint es inzwischen angezeigt, sich in einem nächsten Schritt einer Überprüfung der im Rapid Report A19-43 festgesetzten Schwelle anzunehmen. Davon unbenommen ergibt sich die konkrete Schwelle jedoch jeweils 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 unterschiedlicher Verzerrungsrichtungen für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Um die Auswirkungen der verschobenen Nullhypothese auf die Fallzahlschätzung aufzuzeigen, wird im Folgenden der im Rapid Report A19-43 festgelegte Schwellenwert verwendet.

Orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist bei Patientinnen und Patienten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens primäres Therapieziel. Die verfügbaren Daten zu Pirtobrutinib und zu den Therapieoptionen, die gemäß Festlegung des G-BA im Rahmen der individualisierten Therapie infrage kommen, liefern jeweils keine für eine orientierende Fallzahlschätzung hinreichenden Informationen (siehe unten). Im Rahmen des vorliegenden AbD-Konzeptes erfolgt daher eine

orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlszenarien. Hierbei werden die Effektgrößen beschrieben, die anhand der potenziell für eine AbD zu Pirtobrutinib zur Verfügung stehenden Anzahl von Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Verfügbare Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Gemäß dem IQWiG-Bericht G25-26 zur Einschätzung der Patientenzahlen [61] sind etwa 130 bis 172 Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom nach Erstlinientherapie mit einem BTK-Inhibitor zu erwarten. Im Bericht G25-26 wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass die berichteten Patientenzahlen niedriger liegen als jene, die sich bei einer vollständigen Berücksichtigung aller relevanten Kriterien des Anwendungsgebiets ergeben würden:

- In die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten sind lediglich Angaben zu denjenigen Patientinnen und Patienten eingeflossen, die mit einem BTK-Inhibitor in der Erstlinientherapie behandelt wurden, obwohl derzeit noch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor in einer späteren Therapielinie erhält (ab Zweitlinie). Diese Patientinnen und Patienten sind vom Anwendungsgebiet ebenfalls umfasst.
- Im Jahr 2025 haben Ibrutinib und Acalabrutinib (jeweils als Kombinationstherapie) eine Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom erhalten [62,63]. Gemäß aktualisierter europäischer Empfehlungen werden kovalente BTK-Inhibitoren daher inzwischen zur Behandlung in der 1. Therapielinie empfohlen [17,18]. Dies kann in den kommenden Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl von Patientinnen und Patienten, die BTK-Inhibitoren zur Erstlinientherapie erhalten haben, führen [64].

Insgesamt ist anzunehmen, dass ab dem Start der AbD zu Pirtobrutinib pro Jahr in Deutschland eine deutlich größere Zahl von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom eine vorangegangene Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben wird.

Darüber hinaus eröffnet das EMCL-Register als europäisches Register die Möglichkeit, sowohl deutsche Zentren als auch Zentren außerhalb Deutschlands mit vergleichbarer Versorgungssituation einzubinden, um die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl für die AbD zu gewährleisten. Bei einer Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands ist von einer Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet auszugehen, die deutlich höher liegt als die Patientenzahl, die in Deutschland grundsätzlich für eine AbD zu Verfügung stehen wird.

Annahmen für die orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien

Um eine Einschätzung zur Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden im Folgenden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunktes (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Endpunktes Gesamtüberleben – dargestellt, die bei der im zu bewertenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahl mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Dafür werden die Stichprobengrößen N = 200, N = 300 und N = 400 gewählt. Für die Kontrollgruppe werden Anteile verstorbener Patientinnen und Patienten (nachfolgend als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 50 %, 60 % und 70 % zu Monat 36 angenommen (siehe Abschnitt „Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien“ unten). Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 50 %, bis 60 % bzw. bis 70 % dargestellt.

Des Weiteren wurden den Schätzungen übliche Werte für das Signifikanzniveau (α = 2,5 % mit 1-seitigem Test) und die verschobene Nullhypothese (H_0: HR ≥ 0,5) zugrunde gelegt. Zusätzlich wurde eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen wurden mit SAS 9.4 unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 [65] durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien für eine mögliche AbD zu Pirtobrutinib auf den Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Rekrutierungsverhältnis

Eine Unsicherheit bei Abschätzung des Verteilungsverhältnisses zwischen den Gruppen ergibt sich daraus, dass sich der Stellenwert der Behandlung mit Pirtobrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet je nach Therapielinie unterscheidet. Bei einem Rezidiv nach mindestens 1 vorangegangenen Therapie, einschließlich BTK-Inhibitor-Therapie, werden in internationalen Empfehlungen verschiedene Therapieoptionen genannt und es wird auf eine individualisierte Therapieentscheidung u. a. unter Berücksichtigung des Ansprechens, der Dauer der Remission auf die vorangegangenen Therapien sowie des Allgemeinzustandes hingewiesen [18,66]. Eine Therapieoption, die als Therapiestandard für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft in Betracht kommt, lässt sich nicht ableiten:

- In der **Zweit- und Drittlinie** sind (a) Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt, und (b) Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt, zu unterscheiden. Obschon Brexucabtagen Autoleucel durch die Europäische Kommission zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom erst nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, zugelassen ist [67], geht aus den Hinweisen des Kompetenz-Centrum (KC) Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen von 2024 [68] hervor, dass die Anwendung von CAR-T-Zellen bei Nachweis einer TP53-Mutation und / oder POD24 (einem Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss

der Induktionstherapie und damit unter Ibrutinib-Erhaltung) in Deutschland bereits in der Zweitlinie (off-label) erfolgen kann. Es ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten mit Eignung für CAR-T-Zellen (Therapie mit kurativer Intention) diese in einer möglichst frühen Therapielinie erhalten. Vor der Infusion von CAR-T-Zellen kann eine Brückentherapie mit Pirtobrutinib in Betracht gezogen werden [69]. Im Falle des Einsatzes von Pirtobrutinib als Brückentherapie ist zu beachten, dass eine Brückentherapie nicht auf Weiterbehandlung ausgelegt ist und daher der nachfolgenden CAR-T-Zelltherapie zuzuordnen ist [11]. Für Patientinnen und Patienten, die in Zentren außerhalb Deutschlands mit vergleichbarer Versorgungssituation behandelt werden, wird angenommen, dass Pirtobrutinib als Monotherapie in der Zweitlinie vor Gabe von CAR-T-Zellen in der Drittlinie (im Falle einer Eignung) einen hohen Stellenwert einnehmen wird. Für Patientinnen und Patienten ohne Eignung für CAR-T-Zellen stellt Pirtobrutinib ab der Zweitlinie eine geeignete Therapieoption dar [17,18]. Angaben zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit (Nicht-)Eignung für CAR-T-Zellen pro Therapielinie liegen zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht vor.

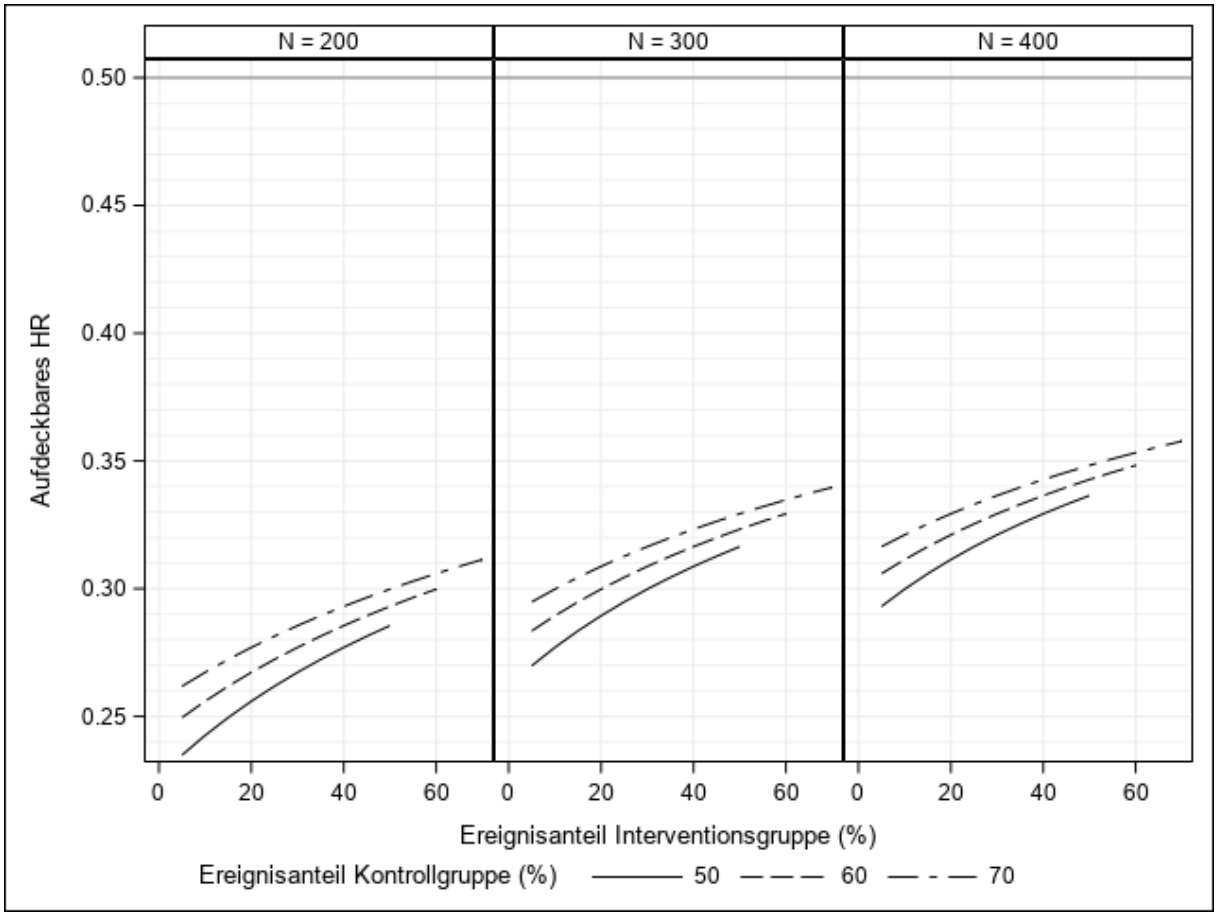
- **Ab der Viertlinie** wird angenommen, dass Pirtobrutinib und vom G-BA genannte Therapieoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie (mit oder ohne vorangegangene CAR-T-Zell-Infusion) gleichermaßen infrage kommen. Dabei ist zu beachten, dass ggf. nicht mehr alle genannten Therapieoptionen in Betracht kommen, sofern ein Einsatz bereits in einer früheren Therapielinie erfolgt ist.

Zusammenfassend kann Pirtobrutinib zum einen in verschiedenen Therapielinien (vor CAR-T-Zell-Infusion, mit CAR-T-Zell-Infusion [als Brückentherapie] und nach CAR-T-Zell-Infusion [69]) und zum anderen bei Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelle zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht infrage kommt, eingesetzt werden. Dadurch ist eine Abschätzung, wie sich die Patientinnen und Patienten wahrscheinlich auf die Behandlungsgruppen verteilen werden, erschwert.

Aus vorgenanntem Grund werden die Rekrutierungsverhältnisse 3:1, 1:1 und 1:3 (Intervention zu Komparatoren) betrachtet (für 3:1 und 1:3 siehe Anhang E).

Ergebnisse der orientierenden Betrachtung von Fallzahlszenarien

Die folgende Abbildung 1 zeigt den in einer AbD jeweils minimal aufdeckbaren Effekt mit einer Spanne von HR = 0,23 bis HR = 0,34 (mit einer Power von 80 %) zum Vorteil von Pirtobrutinib gegenüber den vom G-BA übermittelten Komparatoren unter Verwendung von festgelegten Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (siehe Anhang E).



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

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

Aus Abbildung 1 geht z. B. hervor, dass in einer AbD bei einer Stichprobengröße von insgesamt 300 Patientinnen und Patienten und einem Verteilungsverhältnis zwischen den Gruppen von 1:1 (Intervention zu Komparatoren), einem Ereignisanteil von 60 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 50 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,32 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden kann.

Einordnung der orientierenden Betrachtung von Fallzahlszenarien

Zur Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien werden nachfolgend die Ergebnisse aus vorhandenen Studien zur Intervention und zu den Komparatoren beschrieben. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Unsicherheiten vorliegen, die die Interpretierbarkeit dieser Ergebnisse deutlich einschränken.

Daten zu den Komparatoren

Für die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie liegen Daten aus der retrospektiven, multizentrischen Studie SCHOLAR-2 auf Basis von Patientenakten [56], aus der 1-armigen Studie ZUMA-2 [58,70] und aus einer Analyse von Registerdaten [59] vor.

In der Studie SCHOLAR-2 wurden zwischen Februar 2020 und Dezember 2020 Daten von 149 Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Mantelzell-Lymphom erhoben, die zwischen Juli 2012 und Juli 2018 eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor begonnen hatten und bei denen nach Abbruch der Therapie (mindestens) 1 Folgetherapie (ausgenommen CAR-T-Zelltherapie) zur Anwendung kam. Als 1. Folgetherapie nach BTK-Inhibitor-Therapie haben die Patientinnen und Patienten am häufigsten eine (Immun-)Chemotherapie erhalten (52,3 %), gefolgt von einer zielgerichteten Therapie (45,0 %) primär mit einem Lenalidomid-basierten Behandlungsregime. Zu Beginn der 1. Folgetherapie waren die 149 Patientinnen und Patienten im Median [Min; Max] mit 3 Therapielinien [1 Linie; 11 Linien] vorbehandelt, darunter lediglich ein Anteil von 2,7 % mit 1 Therapielinie. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 27,3 Monaten zeigt sich eine mediane Überlebenszeit von 9,7 Monaten (95 %-KI: [6,3 Monate; 12,7 Monate]). Zu Monat 12 beträgt der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten 43,3 %.

In die Kohorte 1 der Studie ZUMA-2 wurden bis April 2019 74 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach bis zu 5 vorherigen Therapielinien, einschließlich einer BTK-basierten Therapie (mit Ibrutinib oder Acalabrutinib), eingeschlossen. Bei 68 der 74 Patientinnen und Patienten (91,9 %) wurde Brexucabtagen Autoleucel als Einzel-Infusion verabreicht. Vor CAR-T-Zell-Infusion haben die Patientinnen und Patienten im Median [Min; Max] 3 Therapielinien [1 Linie; 5 Linien] erhalten, darunter lediglich 1 Person (1,5 %) nur 1 Therapielinie. Bei Patientinnen und Patienten mit Infusion von Brexucabtagen Autoleucel (N = 68) zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von 47,5 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 46,4 Monaten (95 %-KI: [24,9 Monate; 58,7 Monate]). Der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten liegt zu Monat 12 bei 85,3 % (95 %-KI: [75,3 %; 96,6 %]).

In eine Analyse von Registerdaten wurden 111 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom aus Deutschland und der Schweiz eingeschlossen, die seit September 2020 Brexucabtagen Autoleucel erhalten haben und im DRST oder im EMCL-Register registriert waren. Vor Gabe der CAR-T-Zelle haben die Patientinnen und Patienten im Median [Min; Max] 3 Therapielinien [1 Linie; 9 Linien] erhalten. Davon umfasst ist für alle Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit Ibrutinib (in Kombination mit Rituximab). Bei mehr als 3 Viertel der Patientinnen und Patienten fand vor CAR-T-Zell-Infusion die Anwendung einer Brückentherapie statt. Die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten wurde auf im Median 1,9 Jahre geschätzt.

Daten zu Pirtobrutinib

Für Pirtobrutinib liegen in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse der laufenden 1-armigen Studie BRUIN zum Datenschnitt vom 29.07.2022 vor [25]. Von der primären Auswertungspopulation sind die ersten 90 Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom umfasst, die in Phase 1 oder Phase 2 eingeschlossen wurden und mindestens 1 Dosis Pirtobrutinib (unabhängig von der Startdosis) erhalten haben. Zu Beginn der Studie waren die Patientinnen und Patienten im Median [Min; Max] mit 3 Therapielinien [1; 8] vorbehandelt, darunter lediglich ein geringer Anteil (6,7 %) mit nur 1 Therapielinie. 4 der 90 Patientinnen und Patienten (4,4 %) hatten eine vorherige CAR-T-Zell-Infusion erhalten.

Die Behandlungsdauer mit Pirtobrutinib beträgt zum Datenschnitt vom 29.07.2022 im Median [Min; Max] 5,2 Monate [0,2 Monate; 39,6 Monate]. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 23,5 Monaten zeigt sich in der Studie BRUIN eine Überlebenszeit von im Median 23,5 Monaten (95 %-KI: [15,9 Monate; n. b.]). Der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten liegt zu Monat 12 bei 69,1 % (95 %-KI: [57,7 %; 78,0 %]).

Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse

Die zum Zeitpunkt der Konzepterstellung noch laufende Studie BRUIN (Ende der Rekrutierung im Februar 2023) bildet die Versorgungsrealität, die in Deutschland zum Zeitpunkt des Beginns der AbD zu Pirtobrutinib zu erwarten ist, aus folgenden Gründen nicht adäquat ab:

- Im Jahr 2025 hat sich die Therapielandschaft zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom gewandelt, da die kovalenten BTK-Inhibitoren Acalabrutinib (seit Mai 2025 [63]) und Ibrutinib (seit Juli 2025 [62]) inzwischen auch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom zugelassen sind. Gemäß den im August 2025 aktualisierten Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European Hematology Association / dem European MCL Network (EHA-EU-MCL-Network) sollten jüngere (fitte) Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom in der Erstlinie (a) mit dem kovalenten BTK-Inhibitor Ibrutinib in Kombination mit Immunchemotherapie oder (b) mit Immunchemotherapie, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, behandelt werden. Bei älteren Patientinnen und Patienten stellen (a) eine Immunchemotherapie, (b) der kovalente BTK-Inhibitor Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und (c) Rituximab in Kombination mit einem kovalenten BTK-Inhibitor (off-label) geeignete Therapieoptionen dar. Bei einem Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie, einschließlich einer Therapie mit kovalentem BTK-Inhibitor, werden in den vorgenannten Empfehlungen verschiedene Therapieoptionen genannt: CAR-T-Zelle, Pirtobrutinib, Immunchemotherapie und kovalenter BTK-Inhibitor ± Venetoclax (off-label) [17,18].

- In der Studie BRUIN haben die Patientinnen und Patienten vor Anwendung von Pirtobrutinib im Median 3 vorangegangene Therapielinien erhalten und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit nur 1 vorherigen Therapielinie beträgt lediglich unter 10 %. Langfristig ist davon auszugehen, dass Pirtobrutinib in der Zweitlinientherapie einen größeren Stellenwert einnehmen wird, da sich eine Zunahme des Anteils der Patientinnen und Patienten mit BTK-Inhibitor-Therapie in der 1. Therapielinie abzeichnet (siehe hierzu auch „Orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien“ oben). Anzunehmen ist, dass mit jeder zusätzlichen Therapielinie der Anteil von Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren ansteigt und die Überlebenszeit sukzessive sinkt [71]. Im Falle einer Anwendung von Pirtobrutinib in früheren Therapielinien erfolgt diese somit in einer weniger stark vorbehandelten Patientenpopulation mit einem vergleichsweise besseren Allgemeinzustand (mit besserer Prognose).

Mit Hinblick auf die Komparatoren fehlt zum Zeitpunkt der Konzepterstellung eine Studie, die die Versorgungssituation, wie sie sich ohne Pirtobrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland darstellen würde, hinreichend abbildet:

- Es liegen im zu bewertenden Anwendungsgebiet nur separate Studien (a) zur Standardbehandlung (ohne CAR-T-Zelle) und (b) zu Brexucabtagen Autoleucel vor, sodass in den jeweiligen Studien nicht alle für die Patientinnen und Patienten potenziell geeigneten Therapieoptionen in Form einer individualisierten Therapie zur Auswahl standen. Die in Deutschland mögliche Anwendung von Brexucabtagen Autoleucel in der Zweitlinie (off-label) ist in den Studien nur unzureichend abgebildet.
- Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt, liegen in den verfügbaren Studien nicht vor. Es kann nicht abgeschätzt werden, inwieweit sich die Überlebenszeit zwischen Patientinnen und Patienten (a) mit Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder (b) mit Nichteignung für eine CAR-T-Zelltherapie zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung (Index-Datum [t_0]) unterscheidet.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Konzepterstellung vorhandenen Studiendaten kann aufgrund der vorgenannten Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse nicht abgeschätzt werden, wie viele Patientinnen und Patienten in die AbD eingeschlossen werden müssen, um unter Berücksichtigung der verschobenen Hypothesengrenze (H_0: HR ≥ 0,5) einen Vorteil von Pirtobrutinib zu zeigen.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind allgemeine methodische Anforderungen an die Generierung von versorgungsnahen Daten und die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung

beschrieben [2]. Eine weiterführende wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung, jeweils im Kontext von nicht randomisierten vergleichenden Studien, findet sich im Rapid Report A25-13 [11].

Erstellung eines statistischen Analyseplans

Die Planung der Auswertung nicht randomisierter, vergleichender Studien und somit auch der Registerstudie für die AbD zu Pirtobrutinib soll der Planung der Auswertung vergleichender Studien mit Randomisierung entsprechen [72]. Davon umfasst ist 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 eine adäquate Adjustierung für potenzielle Confounder dar, um eine interpretierbare Schätzung des jeweils interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist, losgelöst von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [73-75]:

- 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 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 die Auswertungsergebnisse ansonsten möglicherweise nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellung der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [2,54]. Konkrete Handlungsempfehlungen für die systematische Confounderidentifikation finden sich im IQWiG-Arbeitspapier GA23-02 [76]. Die sich hieraus 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 genannt [77], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [78].

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Laut Rapid Report A25-13 [11] kann ein Propensity-Score-Verfahren nach derzeitigem Stand unter bestimmten Bedingungen eine geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder sein und zu interpretierbaren Ergebnissen führen. Zu beachten sind dabei unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit [2,11].

- Zur Sicherstellung der Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Pirtobrutinib als auch für die Komparatoren umfassen. Dies ist 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 [79]. 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. Unter Umständen muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [80].

Berücksichtigung retrospektiver Daten

Es ist davon auszugehen, dass die notwendigen Daten in der laufenden AbD zu Brexucabtagen Autoleucel in ausreichendem Umfang und in ausreichender Qualität erfasst werden. Aufgrund dessen ist grundsätzlich denkbar, dass für die Kontrollgruppe der AbD zu Pirtobrutinib (siehe PICO-Schema in Tabelle 5) retrospektive Daten verwendet werden können. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel ausschließlich Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom umfasst, die bereits 2 oder mehr systematische Therapien (einschließlich BTK-Inhibitor-Therapie) erhalten haben und für die eine CAR-T-Zelle geeignet ist. Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie und / oder mit Nichteignung für eine CAR-T-Zell-Infusion sind in den bisherigen Daten nicht abgebildet.

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Pirtobrutinib hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden
I(ntervention)	Pirtobrutinib
C(omparison)	Individualisierte Therapie[a, b, c] unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab[d] ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)[d] ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)[d] ▪ Ibrutinib[e] ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen Autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)[f] ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Blutungen - Herzerkrankungen - Infektionen

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

a. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.
c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
d. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.
e. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.
f. Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; HTA: Health Technology Assessment; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Pirtobrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel im EMCL-Register durchgeführt wird, bietet es sich an, diese verfügbare funktionsfähige Dateninfrastruktur zu nutzen und die AbD zu Pirtobrutinib ebenfalls im EMCL-Register durchzuführen. Dabei ist es sinnvoll, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bereits verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen zu übernehmen. Dies schließt eine im EMCL-Register projektspezifisch umsetzbare und für die AbD notwendige Erweiterung des Datensatzes (um PROs und UEs) ein.
- Es ist grundsätzlich denkbar, dass für die Kontrollgruppe der AbD zu Pirtobrutinib retrospektive Daten, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel in ausreichender Qualität erhoben wurden, verwendet werden können. Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel jedoch nur Patientinnen und Patienten umfasst, die bereits 2 oder mehr systematische Therapien (einschließlich BTK-Inhibitor) erhalten haben und für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist, bilden die bislang erhobenen Daten die für die AbD zu Pirtobrutinib relevante Kontrollgruppe nicht vollständig ab.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
  - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde daher eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Pirtobrutinib auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahl und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.
  - Das EMCL-Register bietet die Möglichkeit, sowohl Zentren in Deutschland als auch Zentren außerhalb Deutschlands einzubinden. In diesem Fall ist von einer Patientenzahl auszugehen, die die für Deutschland geschätzte (niedrig angesetzte) Patientenzahl von ca. 130 bis 172 pro Jahr deutlich übersteigt.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter 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 (Index-Datum $[t_0]$) der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber einer Behandlung mit bestehenden Therapiealternativen zulässt. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu den derzeit laufenden Studien ist auch keine Verbesserung dieser Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung von vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehenden Evidenzlücken zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im zu bewertenden Anwendungsgebiet – sinnvoll, eine AbD zu durchzuführen.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß den derzeitigen gesetzlichen Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [81]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen Erhebung potenziell relevanter Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, um unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese einen ausreichend großen Effekt zu zeigen. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die notwendige Fallzahl deutlich reduzieren und so die Machbarkeit der AbD 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: 02.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahe-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 Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pirtobrutinib (rezidiviertes oder refraktäres Mantelzelllymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7521/2025-11-06_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Pirtobrutinib_2022-AbD-013.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten) [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7379/2025-08-07_AM-RL-XII_Pirtobrutinib_D-1164_BAnz.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten) [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11797/2025-08-07_AM-RL-XII_Pirtobrutinib_D-1164_TrG.pdf.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-130_anwendungsbegleitende-datenerhebung-brexucabtagen-autoleucel_rapid-report_v1-0.pdf.

7. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Kite Pharma. Real world effectiveness and safety of brexucabtagene autoleucel versus patient-individual therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL) registry study mandated by the G-BA; Study Project Plan Version 4.0 [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11585/2025-06-18_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Feststellung_Studienunterlagen.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-05.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Loncastuximab tesirin (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-06.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab; (DLBCL) Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-07.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-13.

12. 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 Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pirtobrutinib (rezidiviertes oder refraktäres Mantelzelllymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12053/2025-11-06_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Pirtobrutinib_2022-AbD-013_TrG.pdf.

13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom [online]. 2023 [Zugriff: 28.11.2025]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html.

14. Gaiderov A, Dreyling M. Therapie des Mantelzell-Lymphoms: Aktuelle Entwicklungen und neue Standards. onkologie heute 2025; 9: 13-17.

15. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. Br J Haematol 2021; 195(2): 162-173. https://doi.org/10.1111/bjh.17419.

16. Kumar A, Sha F, Toure A et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. Blood Cancer J 2019; 9(6): 50. https://doi.org/10.1038/s41408-019-0209-5.

17. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025; 36(11): 1263-1284. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014.

18. Jerkeman M, Aurer I, Campo E et al. EHA-EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. Hemasphere 2025; 9(10): e70233. https://doi.org/10.1002/hem3.70233.

19. Lilly. Jaypirca [online]. 03.2025 [Zugriff: 11.12.2025]. URL: https://www.fachinfo.de.

20. European Medicines Agency. Jaypirca; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf.

21. European Medicines Agency. Pirtobrutinib; European Union Risk Management Plan [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/jaypirca-epar-risk-management-plan_en.pdf.

22. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: Application Number 216059Orig1s000 [online]. 2023 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216059Orig1s000Approv.pdf.

23. Center for Drug Evaluation and Research. Multi-discipline review; Application Number 216059Orig1s000 [online]. 2023 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216059Orig1s000MultidisciplineR.pdf.

24. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments; Product: Jaypirca (pirtobrutinib) [online]. [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm.

25. Lilly Deutschland. Pirtobrutinib (Jaypirca); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1126/#dossier.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-27.

27. Loxo Oncology. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) [online]. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003340-24.

28. Loxo Oncology. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509270-37-00.

29. Loxo Oncology. A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03740529.

30. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2023; 41(24): 3988-3997. https://doi.org/10.1200/jco.23.00562.

31. Roeker LE, Coombs CC, Shah NN et al. Safety of Extended Pirtobrutinib Exposure in Relapsed and/or Refractory B-Cell Malignancies. Acta Haematol 2025; 148(2): 180-197. https://doi.org/10.1159/000539587.

32. Shah NN, Wang M, Roeker LE et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. Haematologica 2025; 110(1): 92-102. https://doi.org/10.3324/haematol.2024.285754.

33. Mato AR, Shah NN, Jurczak W et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet 2021; 397(10277): 892-901. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00224-5.

34. Eli Lilly and Company. A Study of LOXO-305 in Chinese Participants With Blood Cancer (Including Lymphoma and Chronic Leukemia) [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04849416.

35. Eli Lilly and Company. A Study of (LY3527727) Pirtobrutinib in Participants With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06876662.

36. Eli Lilly and Company. Long-Term Safety of Pirtobrutinib in Participants With Previously Treated Types of Blood Cancers [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07162181.

37. Eli Lilly and Company. A Master Protocol to Evaluate the Long-Term Safety of (LY3527727) Pirtobrutinib [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06876649.

38. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Registry of the European Mantle Cell Lymphoma Network [online]. 2023 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: https://drks.de:443/search/de/trial/DRKS00032670.

39. Universitätsmedizin Frankfurt. Kurzprotokoll EMCL-Register [online]. 2025 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: https://registerffm.de/uct_trial/pdf/uct_de/kurzprotokoll_.pdf?oid=:3:&id=1905.

40. European Mantle Cell Lymphoma Network. EMCL-Registry [online]. [Zugriff: 18.11.2025]. URL: https://www.european-mcl.net/registry/registry.html.

41. European Mantle Cell Lymphoma Network. The Registry of the European Mantle Cell Lymphoma Network; Protocol Version 6.0 [unveröffentlicht]. 2022.

42. European Mantle Cell Lymphoma Network. The Registry of the European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL-R); Electronic Case Report Form [unveröffentlicht]. 2025.

43. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. German Lymphoma Alliance Register (GLA-Register) [online]. 2024 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: https://drks.de:443/search/de/trial/DRKS00033272.

44. Universitätsmedizin Frankfurt. Kurzprotokoll GLA Register [online]. 2025 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: https://registerffm.de/uct_trial/pdf/uct_de/kurzprotokoll_.pdf?oid=:3:&id=2445.

45. German Lymphoma Alliance. GLA-Register [online]. [Zugriff: 18.11.2025]. URL: https://www.german-lymphoma-alliance.de/website-register.html.

46. iOMEDICO. Registry Platform Hematologic Malignancies (RUBIN) - Extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms (RUBIN) [online]. 2024 [Zugriff: 24.11.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06043011.

47. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Forschung mit Krebsregisterdaten; Klinisches Krebsregister [online]. [Zugriff: 24.11.2025]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/.

48. Plattform § 65c. Plattform § 65c für eine einheitliche und flächendeckende klinische Krebsregistrierung in Deutschland [online]. [Zugriff: 24.11.2025]. URL: https://plattform65c.de/.

49. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten; vom 18. August 2021; Bundesgesetzblatt [online]. 2021 [Zugriff: 24.11.2025]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.

50. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, Deutsches Krebsregister, Plattform § 65c. Bundeseinheitlicher Onkologischer Basisdatensatz [online]. [Zugriff: 24.11.2025]. URL: https://basisdatensatz.de.

51. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Konzept zur Schaffung einer Plattform für eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und -analyse in der Onkologie (PLATO 2) [online]. 2025 [Zugriff: 05.12.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Abschlussberichte/Abschlussbericht_Konzept_PLATO2.pdf.

52. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Registry [online]. [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.ebmt.org/registry/ebmt-registry.

53. Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland. Glossar; DRST Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie [online]. [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://zkrd.de/glossarliste/drst-deutsches-register-fuer-stammzelltransplantation/.

54. 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.

55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

56. Hess G, Dreyling M, Oberic L et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. Br J Haematol 2023; 202(4): 749-759. https://doi.org/10.1111/bjh.18519.

57. Heß G, Eyre TA, Jen MH et al. A matching-adjusted indirect comparison of survival outcomes with pirtobrutinib (BRUIN) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma previously treated with a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor. Br J Haematol 2025. https://doi.org/10.1111/bjh.70237.

58. Salles G, Chen JMH, Zhang I et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Brexucabtagene Autoleucel (ZUMA-2) and Pirtobrutinib (BRUIN) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor. Adv Ther 2024; 41(5): 1938-1952. https://doi.org/10.1007/s12325-024-02822-z.

59. Hess G, Vucinic V, Rejeski K et al. 623 | Real World Results of Brexucabtagene Autoleucel for Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma – First German/Swiss Analysis. Blood 2023; 142: 4394-4396. https://doi.org/10.1182/blood-2023-182415.

60. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351. https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68.

61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Einschätzung der Patientenzahlen [online]. 2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/g25-26_pirtobrutinib_einschaetzung-der-patientenzahlen_v1-0_final.pdf.

62. Johnson&Johnson. IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten [online]. 09.2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.fachinfo.de.

63. AstraZeneca. Calquence 100 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.fachinfo.de.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Acalabrutinib (D-1210): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1235/2025-11-10_Wortprotokoll_Acalabrutinib_D-1210.pdf.

65. Chow SC, Wang H, Shao J. Sample Size Calculations in Clinical Research. Boca Raton: Taylor & Francis; 2003.

66. Cancer Care Alberta. Clinical Practice Guideline on Lymphoma, Version 20 [online]. 2025 [Zugriff: 18.12.2025]. URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf.

67. Kite, GILEAD. Tecartus [online]. 07.2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.fachinfo.de.

68. Kompetenz-Centrum Onkologie. Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen; Stand: 30.08.2024_V1 [online]. 2024 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.kconkologie.de/fileadmin/Kconkologie/user_upload/Hinweise_KC_Onkologie_zur_CAR-T-Begutachtung_Stand_30.08.2024_V1.pdf.

69. Aydilek E, Schwarz F, Simon L et al. 273 | Real-world outcomes of pirtobrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter analysis with a control cohort from the European MCL Registry. Hematol Oncol 2025; 43(S3): e273_70094. https://doi.org/10.1002/hon.70094_273.

70. Wang M, Munoz J, Goy A et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2020; 382(14): 1331-1342. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347.

71. Rule S, Dreyling M, Goy A et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. Br J Haematol 2017; 179(3): 430-438. https://doi.org/10.1111/bjh.14870.

72. 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.

73. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. Value Health 2009; 12(8): 1044-1052. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x.

74. 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.

75. 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.

76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS); Arbeitspapier [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/GA23-02.

77. Harrell FE Jr. Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. New York: Springer; 2001.

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung (nach Indikationsregistern)

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	12.11.2025	Suchbegriffe: Mantelzell-Lymphom, Lymphom
Orphanet https://www.orpha.net/de/research-trials/registries	12.11.2025	Suche unter Patientenregister; Suchbegriffe: Mantelzell-Lymphom, ORPHA:52416
HMA-EMA/RWD-Catalogues https://catalogues.ema.europa.eu/	12.11.2025	Suchbegriffe: Mantle cell lymphoma, Lymphoma registry [Contains all of these words]
Ausgewählte Websites		
Google https://www.google.de/	12.11.2025	Suchbegriffe: Mantelzell-Lymphom Register, Mantelzelllymphom Register, Lymphom Register, mantle cell lymphoma registry, lymphoma registry, MCL registry Zusätzlich erfolgte eine Suche mit den Namen der identifizierten Register.
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	12.11.2025	Suchstrategie siehe Anhang B.1 Zusätzlich erfolgte eine orientierende Suche mit den Namen der identifizierten Register.
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	12.11.2025	Suchstrategie siehe Anhang B.2
DRKS	12.11.2025	Suchstrategie siehe Anhang B.2
Expertenbefragung		
EMCL-Register		Beschreibung der Kontaktaufnahme mit den Registerbetreibenden und des Vorgehens zur Einholung weiterer Informationen siehe Abschnitt 5.4.3.1
DRKS: Deutsches Register Klinischer Studien; EMCL: European Mantle Cell Lymphoma Network; HMA-EMA/RWD-Catalogues: Heads of Medicines Agencies – European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies; MCL: Mantelzell-Lymphom		

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 10, 2025>

#	Searches
1	(mantle and cell and lymphoma).mp.
2	exp Registries/
3	(register or registry or registries).ti,ab.
4	or/2-3
5	1 and 4
6	5 and 20211231:3000.(dt).

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](Mantle Cell Lymphoma) AND AREA[StudyType]((OBSERVATIONAL AND AREA[PatientRegistry] Yes))

2. Deutsches Register Klinischer Studien

Anbieter: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- URL: https://drks.de/search/de
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
register AND Mantelzell-Lymphom

Suche nach Studien zu Pirtobrutinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
pirtobrutinib OR LOXO-305 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
pirtobrutinib* OR LOXO-305 OR LOXO305 OR (LOXO 305)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
pirtobrutinib, LOXO-305, LOXO305 [Contain any of these terms]

Anhang C Rückmeldung zum EMCL-Register

Im Folgenden ist der durch die Registerbetreibenden beantwortete Fragebogen zum EMCL-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 Pirtobrutinib beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation".

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Pirtobrutinib 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 Epcoritamab (Indikation rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) unter https://www.iqwig.de/projekte/a25-07.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 mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt / Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den 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 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 erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, 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. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Pirtobrutinib dokumentiert?

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

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

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

4. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des Mantelzell-Lymphoms bereits erhalten haben?

   ☐ 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.
   Angaben zu Dosis/Dosisanpassungen werden nicht erhoben.

   Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (z.B. Seite 36 – 49)*

5. Ist aus der Dokumentation in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation die Therapielinie eindeutig ersichtlich?

   ☐ nein ☒ ja

6. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. reduzierter Allgemeinzustand, Rezidiv, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

   ☐ nein ☒ ja

7. Wird in Ihrem Register dokumentiert, ob eine Therapie als Brückentherapie vor CAR-T-Zelltherapie eingesetzt wird?

   ☐ nein ☒ ja

   Falls ja, beschreiben Sie bitte kurz, wie eine Brückentherapie definiert ist und was dokumentiert wird:

   Jede Therapie wird innerhalb einer Therapielinie komplett dokumentiert. Eine Brückentherapie wird innerhalb einer Therapielinie als Induktion dokumentiert. Und ist als solche eindeutig zu identifizieren, wenn innerhalb derselben Therapielinie eine darauffolgende CAR-T Therapie als Konsolidierung dokumentiert wird.

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

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

   Wesentliche Begleiterkrankungen werden erfasst, eine detaillierte Medikationsanamnese wird nicht routinemäßig erfasst (zu aufwändig): interessant wäre eine Verknüpfung zu Krankenkassendaten zu diesem Zweck

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 (TP53, t(11;14) usw.) können dokumentiert werden. Penetranz in der Routine durchaus heterogen.

   Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (z.B. Seite 12 und 13)*

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:

    BB und LDH, Crea, Leber usw., bei jeder neuen Therapiesituation, aber nicht während der Therapie

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (z.B. Seite 20)*

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

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Histologisch bestätigte Diagnose nach WHO, dynamische Kodierung bei Wechsel der Klassifikation.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (z.B. Seite 12)*

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

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Zum Ende jeder Therapie wird das Lymphomansprechen (Lugano-Kriterien) und die verwendete, diagnostische Methode (CT; PET/CT; MRT; Sonographie) erfasst. Perspektivisch ist in den nächsten Jahren eine Bilddatenspeicherung avisiert, die theoretisch für eine zentrale Befundung genutzt werden könnte.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (z.B. Seite 38)*

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 die EORTC QLQ-C30 und QLQ-NHL-HG29 Fragebögen. Geplant ist hier eine direkte Kontaktierung der Patienten.

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

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

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

Siehe Frage 13. Eingesetzt werden auch hier die EORTC QLQ-C30 und QLQ-NHL-HG29 Fragebögen.

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 zu Tecartus bietet sich die Dokumentation relevanter AESI für die AbD an.

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (Seite 52-57)*

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 annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (Seite 16-19)*

18. Erheben Sie im Datensatz Ihres 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 aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (Seite 12)*

19. Verwenden Sie im Datensatz Ihres 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- / Stoppdatum 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, auch wenn Mantelzelllymphompatienten in der Regel männlich sind und weibliche Patienten nicht mehr im gebärfähigen Alter.
Krankheitsdaten: Es werden Datumsangaben zur Erstdiagnose und jedem weiteren Rückfall bzw. Daten aller Therapielinien (Beginn und Ende) dokumentiert.
Wichtige Untersuchungen: Es werden Datumsangaben zu Laboruntersuchungen, molekulargenetischer Befunde und dokumentierten Bildgebungen erfasst.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17*

20. Enthält Ihr 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 oder Dosismodifikationen routinemäßig erfasst.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (z.B Seite 36-50)*

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

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z. B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.):

Ausgewählte klinisch relevante Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre, pulmonale, renale, endokrine Vor- und Begleiterkrankungen) werden dokumentiert. Vor HDT oder vergleichbaren Therapieelementen werden die Parameter des HCT-CI-Scores erfasst.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (z.B Seite 26, 58-60)*

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17*

23. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe gibt es in Ihrem Register mit Hinblick auf die interessierende Patientenpopulation?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17*

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

☒ nein ☒ ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

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 (auch retrospektiv): Erstdiagnose bis zum Tod, Rücknahme des Einverständnisses oder „Lost to follow up“.

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

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

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

    ☐ nein ☒ ja

    Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

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

[1] Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. https://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 (in Planung)
☒ Ärztinnen und Ärzte / Therapeutinnen und Therapeuten
☒ Dokumentarinnen / Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Abhängig von der Zuständigkeit in den jeweiligen Zentren.
PROs werden aktuell beim Patienten papierbasiert erfasst und vom Studienpersonal in das Register eingepflegt.
Die Etablierung eines Patientenportals ist grundsätzlich vorgesehen.

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

☐ nein ☐ ja ☒ ja, als Anlage beigefügt

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

☒ nein ☒ ja

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Kodierhandbuch / projektspezifische SAP‘s

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

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

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

_____

32. Gibt es in Ihrem Register einen konsentierten Kerndatensatz?

☐ nein ☒ ja

Der Registerdatensatz wurde von einer ärztlichen Expertenrunde des EMCL Netzwerkes 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 von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom in das Register?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

Alle Patienten über 18 Jahre mit MCL 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 oder teilweise, beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

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

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

Die Überprüfungen kamen zu einem guten Ergebnis.

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. Verweis auf Dokument/Quelle):

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 (ggf. 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. Verweis auf Dokument/Quelle):

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 die UM Mainz ohne Einflussmöglichkeiten durch externe Partner. Die Kontrolle erfolgt durch das EMCL- 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 bis 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 Ihrem Register bereitgestellt werden?

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

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

a) innerhalb von ca. 3 Monaten
b) innerhalb von ca. 3 Monaten, dabei dürfen Dritte kein PU sein – möglich über einen third party handler

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

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

Modularer Aufbau mit Erweiterungsoptionen

und mit folgender Frist: _____1-3_____ Monate, abhängig von Umfang, Relevanz und Dringlichkeit

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

☐ nein ☐ ja ☒ unter folgenden Voraussetzungen:

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

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

Ein Abgleich mit den Krebsregistern würde eine Aussage zur Vollständigkeit der Datenerfassung hinsichtlich Patientenzahl und Versorgern ermöglichen. Wenn dieser Abgleich in der Zukunft etabliert ist, dann wäre der Abgleich der Therapielinien und Outcomes der nächste Schritt. Für die lost-to-follow up und Überlebensanalyse werden die Daten mit den Melderegistern abgeglichen. Theoretisch ist auch ein Abgleich z.B. mit Daten der Krankenkassen möglich.

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

☒ nein ☐ ja

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

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

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation mit Hinblick auf auf Loss-to-Follow-up bzw. 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 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.

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. Die Selektion der teilnehmenden Zentren erfolgt häufig auf Basis der dort vorhandenen Ressourcen, wodurch in Konsequenz größere Therapiezentren begünstigt werden und der niedergelassene Sektor unterrepräsentiert bleibt.

Grundsätzlich spricht das EMCL Netzwerk 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 Mehrfach-registrierungen 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 Register Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Im Prinzip kann nach jedem dokumentierten Parameter gefiltert werden.

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

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

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

- Real world effectiveness and safety of brexucabtagene autoleucel versus patient-individual therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL) registry study mandated by the G BA
- Hess G. *et al*. Real-world experience among patients with r/r mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. **Br J Haematol. 2023** Aug; 202(4):749-759. doi: 10.1111/bjh.18519. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36257914; PMCID: PMC10812379
- Hess G. *et al*. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in r/r mantle cell lymphoma. **Leuk Lymphoma. 2024** Jan; 65(1):14-25. doi: 10.1080/10428194.2023.2268228. Epub 2024 Jan 10. PMID: 37840282.
- Malinverni C. *et al*. Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study. **Blood. 2024** Aug 29;144(9):1001-1009. doi: 10.1182/blood.2023023525. PMID: 38754055.

- Simon L. *et al.* Results of Brexucabtagene Autoleucel for patients with r/r Mantle Cell Lymphoma in the routine setting in Germany and Switzerland HAEMATOL/2025/288645 accepted

55. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z. B. mittels Target Trial Emulation[2]?

☒ nein ☐ ja

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

[2] Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764. https://doi.org/10.1093/aje/kwv254.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

56. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

a) Wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom sind insgesamt dokumentiert?

2381 (europaweit)

b) Wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom sind dokumentiert, die derzeit mit einem BTK-Inhibitor (ausgenommen Pirtobrutinib) behandelt werden?

Anzahl Patienten, die jemals mindestens einmal einen BTKi (ohne Pirto) erhalten haben: 805
Davon Ende Juni 2025 (letzter Datenexport) noch am Leben: 533
Davon Ende Juni 2025 (letzter Datenexport) mit laufender BTKi-Behandlung (letzte dokumentierte Linie mit BTKi, kein Enddatum, nicht verstorben): 61

Bitte beachten: Die Daten beziehen sich auf das gesamte Register, sind also europaweit erhoben (mit dem größten Anteil an deutschen Patienten).

c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit Pirtobrutinib in der Zweitlinie erhalten (haben), sind dokumentiert?

In Deutschland: 25

d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als Pirtobrutinib in der Zweitlinie erhalten (haben), sind dokumentiert?

79

e) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit Pirtobrutinib in der Drittlinie oder in einer späteren Therapielinie erhalten (haben), sind dokumentiert?

In Deutschland: 3. Line: 58 ; >3. Linie 34

f) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als Pirtobrutinib in der Drittlinie oder in einer späteren Therapielinie erhalten (haben), sind dokumentiert?
276

g) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die Pirtobrutinib als Brückentherapie vor der CAR-T-Zelltherapie erhalten (haben), sind dokumentiert?

In Deutschland: 38

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert (z. B. der Tag der Entscheidung im Tumorboard)?

☐ nein ☒ ja

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

☐ nein ☒ ja

59. Wie schätzen Sie jeweils die Vollzähligkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zur interessierenden Patientenpopulation 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:

Das EMCL Register verfügt bereits über ein großes Netzwerk aus Kliniken und großen Praxen. Eine Aktivierung weiterer Zentren findet weiterhin statt. Somit ist bereits jetzt von einer repräsentativen Zahl an Zentren und einer entsprechenden Patientenpopulation auszugehen. Im Gegensatz zur AbD zu Brexu-cel sind zahlreiche Versorgungszentren in der Lage die zu untersuchenden Medikamente zu applizieren. Die Aktivierung all dieser Zentren für das Register – insbesondere bei kurzen Vorlaufzeiten stellt eine große Herausforderung dar. Dementsprechend schlagen wir alternative Mechanismen wie dezentrale Dokumentationsoptionen oder eine AbD-spezifische erleichterte Teilnahmeoption für Patienten vor.
Zur Abbildung von Patienten an anderen Zentren, scheint uns für die erfolgreiche Rekrutierung eine den Compassionate use-Programmen ähnelnde Vorgehensweise sinnvoll: Registrierung des Patienten vor Therapiebeginn, Durchführung der initialen PRO-Erhebung mit anschließender Teilnahmefreigabebestätigung (ohne medizinische Prüfung) durch das Register. Aus unserer Sicht bietet eine patientenspezifische Bestätigung erhebliche Vorteile gegenüber einer zentrumsspezifischen Freigabe, insbesondere im Hinblick auf Vollständigkeit, Nachvollziehbarkeit und Prozesssicherheit.

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

☒ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Eine flächendeckende Abbildung aller Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ist unwahrscheinlich und damit auch eine vollständige Erfassung der interessierenden Patientenpopulation. Über die bereits in Frage 59 erwähnten Mechanismen und Modelle wir z.B. ein „Remote Data Entry“ (große Zentren dokumentieren für kleinere, Aufklärung über zentrale Zentren) kann hier sicherlich eine Verbesserung erreicht werden.

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

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Siehe Fragen 59 und 60

Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register

In nachfolgender Tabelle ist dargestellt, inwieweit die identifizierten Register (EMCL-Register, GLA-Register, RUBIN-Register und klinische Krebsregister) 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 Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	EMCL-Register	GLA-Register	RUBIN-Register	Klinische Krebsregister
	Systematik				
1	detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja	ja	ja	ja
	Standardisierung				
2	exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja	ja	ja	ja
3	aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja	ja	ja	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise	teilweise	teilweise	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja	ja	ja	unklar
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja	ja	ja	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja	ja	ja	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin oder zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja	ja	ja	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja	ja	ja	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja	ja	ja	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	EMCL-Register	GLA-Register	RUBIN-Register	Klinische Krebsregister
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stopp-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja	ja	ja	teilweise
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung				
12	klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja	ja	ja	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein	nein	nein	ja, gesetzliche Meldepflicht
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja	ja	ja	ja, gesetzliche Meldepflicht
	Validität der Datenerhebung				
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja	ja	ja	unklar
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (Lost to Follow-up, Drop-outs)	ja	ja	ja	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja	ja	ja	teilweise
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja	ja	ja	teilweise
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum)	ja	ja	ja	nein
20	Registermonitoring durch interne Audits	ja	ja	ja	ja
21	Registermonitoring durch externe Audits	ja	ja	ja	nein
22	QM-System (ggf. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja	ja	ja	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja	ja	ja	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien				
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja	ja	ja	ja
25	wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja	ja	ja	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	EMCL-Register	GLA-Register	RUBIN-Register	Klinische Krebsregister
26	sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja	ja	ja	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja	ja	ja	nein
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP und Einwilligungserklärung)	ja	ja	ja	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja	ja	ja	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja	ja	ja	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja	ja	ja	nein
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja	ja	ja	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja	ja	ja	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise	teilweise	teilweise	ja
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht				
46	Erhebung und Handling von UEs gemäß regulativer Anforderungen	teilweise	teilweise	teilweise	ja

EMCL: European Mantle Cell Lymphoma Network; GLA: German Lymphoma Alliance; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang E Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und den Komparatoren für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen

Tabelle 8: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 3:1, 1:1 und 1:3 (Intervention zu Komparatoren); Signifikanzniveau α = 2,5 % (1-seitiger Test); Power 80 %, verschobene Nullhypothese (H_0: HR ≥ 0,5) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventions-gruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontroll-gruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:								
		Verteilungsverhältnis 3:1			Verteilungsverhältnis 1:1			Verteilungsverhältnis 1:3		
		N = 200	N = 300	N = 400	N = 200	N = 300	N = 400	N = 200	N = 300	N = 400
5	50	0,24	0,27	0,30	0,23	0,27	0,29	0,16	0,20	0,22
10	50	0,24	0,28	0,30	0,24	0,28	0,30	0,18	0,22	0,24
15	50	0,25	0,28	0,30	0,25	0,28	0,31	0,20	0,23	0,26
20	50	0,25	0,28	0,30	0,26	0,29	0,31	0,21	0,25	0,27
25	50	0,25	0,28	0,31	0,26	0,29	0,32	0,22	0,26	0,28
30	50	0,25	0,29	0,31	0,27	0,30	0,32	0,23	0,27	0,29
35	50	0,26	0,29	0,31	0,27	0,30	0,33	0,24	0,27	0,30
40	50	0,26	0,29	0,31	0,28	0,31	0,33	0,25	0,28	0,30
45	50	0,26	0,29	0,31	0,28	0,31	0,33	0,26	0,29	0,31
50	50	0,26	0,29	0,32	0,29	0,32	0,34	0,26	0,29	0,32
5	60	0,26	0,29	0,31	0,25	0,28	0,31	0,17	0,21	0,24
10	60	0,26	0,29	0,31	0,26	0,29	0,31	0,19	0,23	0,25
15	60	0,26	0,29	0,31	0,26	0,29	0,32	0,20	0,24	0,27
20	60	0,26	0,29	0,32	0,27	0,30	0,32	0,22	0,25	0,28
25	60	0,26	0,30	0,32	0,27	0,30	0,33	0,23	0,26	0,29
30	60	0,27	0,30	0,32	0,28	0,31	0,33	0,24	0,27	0,29
35	60	0,27	0,30	0,32	0,28	0,31	0,33	0,25	0,28	0,30

Tabelle 8: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 3:1, 1:1 und 1:3 (Intervention zu Komparatoren); Signifikanzniveau α = 2,5 % (1-seitiger Test); Power 80 %, verschobene Nullhypothese (H_0: HR ≥ 0,5) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventions-gruppe	**Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontroll-gruppe**	**Aufdeckbares Hazard Ratio unter:**								
		Verteilungsverhältnis 3:1			**Verteilungsverhältnis 1:1**			**Verteilungsverhältnis 1:3**		
		N = 200	**N = 300**	**N = 400**	**N = 200**	**N = 300**	**N = 400**	**N = 200**	**N = 300**	**N = 400**
40	60	0,27	0,30	0,32	0,29	0,32	0,34	0,25	0,29	0,31
45	60	0,27	0,30	0,32	0,29	0,32	0,34	0,26	0,29	0,31
50	60	0,27	0,31	0,33	0,29	0,32	0,34	0,27	0,30	0,32
55	60	0,28	0,31	0,33	0,30	0,33	0,35	0,27	0,30	0,32
60	60	0,28	0,31	0,33	0,30	0,33	0,35	0,28	0,31	0,33
5	70	0,27	0,30	0,32	0,26	0,29	0,32	0,19	0,22	0,25
10	70	0,27	0,30	0,32	0,27	0,30	0,32	0,20	0,24	0,26
15	70	0,27	0,30	0,32	0,27	0,30	0,33	0,21	0,25	0,27
20	70	0,27	0,31	0,33	0,28	0,31	0,33	0,22	0,26	0,28
25	70	0,28	0,31	0,33	0,28	0,31	0,33	0,23	0,27	0,29
30	70	0,28	0,31	0,33	0,29	0,32	0,34	0,24	0,28	0,30
35	70	0,28	0,31	0,33	0,29	0,32	0,34	0,25	0,28	0,31
40	70	0,28	0,31	0,33	0,29	0,32	0,34	0,26	0,29	0,31
45	70	0,28	0,31	0,33	0,30	0,33	0,35	0,26	0,30	0,32
50	70	0,28	0,31	0,33	0,30	0,33	0,35	0,27	0,30	0,32
55	70	0,29	0,32	0,34	0,30	0,33	0,35	0,28	0,31	0,33
60	70	0,29	0,32	0,34	0,31	0,33	0,35	0,28	0,31	0,33
65	70	0,29	0,32	0,34	0,31	0,34	0,36	0,29	0,32	0,34
70	70	0,29	0,32	0,34	0,31	0,34	0,36	0,29	0,32	0,34
HR: Hazard Ratio; N: Stichprobenumfang										

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinprodukteherstellers 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 Medizinprodukteherstellers 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?

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-189-z Pirtobrutinib

Stand: September 2023

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

Pirtobrutinib

[zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzelllymphoms nach min. 1 Vortherapie mit BTK-Inhibitor]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- allogene Stammzelltransplantation - autologe Stammzelltransplantation - Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse nach §35a: - Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Beschluss vom 05.08.2021) - Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016) - Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013) Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): - Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL) - Rituximab beim Mantelzell-Lymphom
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pirtobrutinib N.N. N.N.	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion</u>: Pirtobrutinib ist als Monotherapie angezeigt für die Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben.
Mantelzelllymphom	
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Brexucabtagen autoleucel) L01XL06 Tecartus	Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.
Ibrutinib L01XE27 IMBRUVICA	IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Temsirolimus L01XE09 Torisel	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Torisel ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/ oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL), (siehe Abschnitt 5.1).
Non-Hodgkin-Lymphom (der B-Zell-Reihe)	
Bendamustin L01AA09	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
generisch	
Carmustin L01AD01	Carmustin ist als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: […] – Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	[…], niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, […]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	– Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: • refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	• Non-Hodgkin-Lymphome Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Pixantron L01DB11 Pixuvri	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.
Prednison H02AB07 generisch	<u>Hämatologie/Onkologie</u> […] Non-Hodgkin-Lymphome, […]
Prednisolon H02AB06	Hämatologie/Onkologie […] Non-Hodgkin-Lymphome, […]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
generisch	
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: – maligne Non-Hodgkin-Lymphome […]
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: […] – malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen […]
Bleomycin L01DC01 Bleomedac	• Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohen Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Etoposid L01CB01 generisch	– Remissionsinduktion bei Nicht-Hodgkin- Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad,
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Non-Hodgkin-Lymphome Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Mitoxantron L01DB07 generisch	– Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin Lymphoms
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome – im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.
Dexamethason H02AB02 Dexamethason TAD	Onkologie Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non- Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-189-z (Pirtobrutinib)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	22. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Systematische Reviews 5
3.2 Leitlinien 12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 18
Referenzen 21

Abkürzungsverzeichnis

AlloSCT	Allogeneic Stem Cell Transplantation
ASC	Autologous stem-cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BTK	Bruton's tyrosine kinase
CI	Confidence interval
CR	Complete Remission
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MA	Metaanalysis
MCL	Mantle Cell Lymphoma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
R/R	Relapsed/Refractory
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Rezidiviertes oder refraktäres Mantelzelllymphom.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mantelzelllymphom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.google.com/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.05.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 657 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt fünf Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.1 Systematische Reviews

Li SJ et al., 2020 [2]

Effects of the proteasome inhibitor bortezomib in combination with chemotherapy for the treatment of mantle cell lymphoma: a meta-analysis

Fragestellung

Efficacy and the safety of bortezomib-based chemotherapy were characterized in mantle cell lymphoma (MCL) patients

Methodik

Population:

- MCL patients who were newly diagnosed, previously untreated, in first CR, or relapsed

Intervention:

- bortezomib-based chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- efficacy: overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS)
- safety: serious adverse events (SAEs) (grade III-IV peripheral neuropathy, neutropenia, and infection)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Clinical Key, Science Direct, Oxford Journals, and China National Knowledge Internet databases were searched up to 1 May 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale was used to evaluate the methodological quality of the included RCTs, ranging from 0 to 7 points [12]. A high-quality study would have a score of 4 or greater.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 eligible studies met the inclusion criteria of this meta-analysis; Furtado et al. [11], Robak et al. [13], and Wu et al. [14] were RCTs, and William et al. [15] was a prospective cohort trial.

Charakteristika der Population:

Table 1. Comparison among 4 trials for baseline characteristics, PFS, and OS.

First author (year)	Country	Patients and therapy regimens (T/C)	Information regarding patients	Median age (range [T/C])	Male (%) [T/C]	Stage [T/C]				Elevated LDH [T/C]	Previous therapy [T/C]	Median follow-up time [T/C]	Progression-free survival (p-value) [T/C]	Overall survival (p-value) [T/C]	Study design	Quality score
						I	II	III	IV							
Furtado et al. [11]	UK	B-CHOP (n=23)/ CHOP (n=23)	Relapse or progression MCL	69 (48-73) /71 (50-83)	65/91	0/2	4/1	7/5	12/15	N/A	10/4	34/34 (months)	16.5/8.1 (median months) (p=0.12)	35.6/11.8 (34 months OS) (p=0.01)	Randomized, phase II trial	4 (Jadad)
Robak et al. [13]	28 countries	VR-CAP (n=243)/ R-CHOP (n=244)	Newly diagnosed MCL	65 (26-88) /66 (34-82)	73/75	N/A	12/16	49/42	182/186	88/86	N/A	40/40 (months)	24.7/14.4 (median months) (p<0.001)	NR/56.3 (median months) (p=0.173)	Randomized, phase III trial	5 (Jadad)
Wu et al. [14]	China	B-CHOP (n=19)/ CHOP (n=19)	Relapsed elderly MCL	67/69	73.6/63.2	N/A	2/3	3/5	14/11	N/A	19/19	38/38 (months)	N/A	56/29 (60-month OS) (p<0.05)	Randomized, phase III trial	4 (Jadad)
William et al. [15]	USA	V-BEAM (n=23)/ BEAM (n=26)	CR1 MCL followed by ASCT	58 (36-71) /57 (36-74)	74/88	2/1	1/1	3/3	17/21	5/9	23/26	2.79/1.97 (years)	57%/43% (5-year PFS) (p=0.37)	72%/50% (5-year OS) (p=0.74)	Cohort, phase II trial	7 (NOS)

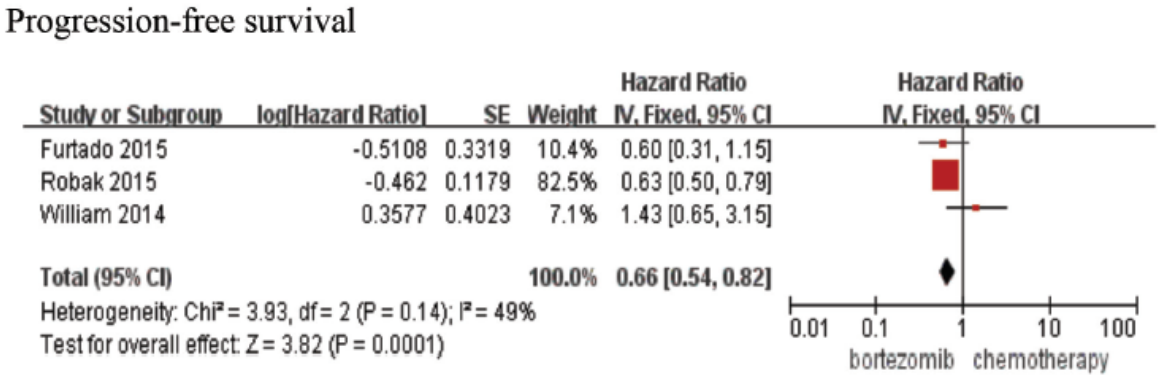
The baseline characteristics, PFS, and OS of clinical trials as shown in the above table had no significant differences between treatment groups and control groups. T/C:Treatment group/control group; B-CHOP: Bortezomib, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CHOP: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; VR-CAP: Bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone; R-CHOP: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; V-BEAM: Bortezomib, carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; BEAM: Carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; ASCT: Autologous stem cell transplantation; LDH: Lactate dehydrogenase; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival; Jadad, Jadad composite scale; NOS: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale.

Qualität der Studien:

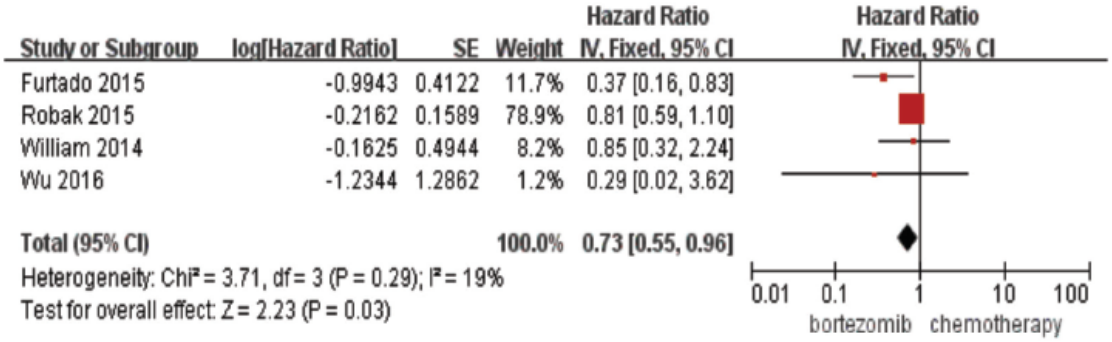
- RCT with relapsed or progression MCL (Furtado et al.) and with relapsed, elderly MCL (Wu et al.) had a Jadad Score of 4.

Studienergebnisse:

- A total of 620 patients were enrolled across four studies in our meta-analysis
- PFS [hazard ratio (HR)=0.66, 95% confidence interval (CI)=0.54-0.82; p=0.0001)] and OS (HR=0.73, 95% CI=0.55-0.96; p=0.03) of patients with bortezomib-based chemotherapy were better than those of patients with chemotherapy alone, unlike ORR (risk ratio=1.46, 95% CI=0.85-2.49; p=0.17).



Overall survival



- SAE: The pooled OR for grade III/IV peripheral neuropathy, grade III/IV neutropenia, and grade III/IV infection was 2.44 (95%CI=1.02-5.83; p=0.04), 2.73 (95% CI=1.80-4.13; p<0.00001), and 1.83 (95% CI=1.15-2.92; p=0.01) respectively. SAEs were increased significantly in combination therapy compared with chemotherapy alone.

Fazit der Autoren

In summary, bortezomib-based regimens for MCL patients were more effective than chemotherapy alone in our analysis, but with more grade III/IV adverse events. Bortezomib-based therapy is more suitable for MCL patients who are either ineligible or not considered for intensive chemotherapy and ASCT.

Kommentare zum Review

MA einer gemischten MCL-Population; 2 von 4 in die MA eingeschlossene Studien schlossen Patienten mit rezidiviertem MCL ein. Keine gepoolten Ergebnisse für relevante Population.

Parrott M et al., 2018 [5]

A systematic review of treatments of relapsed/refractory mantle cell lymphoma.

Fragestellung

In the present systematic review, we, evaluated the available evidence for therapeutic options for patients with R/R MCL unsuitable for an intensive treatment approach.

Methodik

Population:

- adult patients with R/R MCL who had received ≥ 1 previous line of therapy and not eligible for intensive treatment or transplantation

Intervention:

- any single agent or combination of agents, including chemotherapy, immunotherapy, immunochemotherapy, targeted agents

Komparator:

- any single agent or agents, as stated

Endpunkte:

- OS,
- PFS,
- ORR
- safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, and the Cochrane Library from January 1994 (MCL was accepted as a separate entity in 199414) to May 29, 2016; ongoing trials up to December 24, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs met the inclusion criteria and were included in the present review
- follow-up duration varied, with the shortest median follow-up of 15.9 months and the longest median follow-up of 96 months

Table 1 Trial Design of Included Studies

Investigator	Design	Treatment		MCL Patients (n)		Inclusion Criteria
		ID	Control	ID	Control	
Dreyling et al,[15] 2016	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 2007	Ibrutinib	Tems	139	141	R/R MCL, >1 previous rituximab-containing therapy, ECOG PS 0-1
Forstpointner et al,[16] 2004	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 1999	R-FCM	FCM	24	26	R/R MCL (35%), FL (49%), lymphoplasmacytic (11%), other (5%); >1 previous chemotherapy, including HSCT; PS not stated
Forstpointner et al,[17] 2006	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 1999	Rituximab maintenance	No Tx	24	26	R/R MCL, FL; patients achieving CR or PR on induction R-FCM; PS not stated
Furtado et al,[18] 2014	Phase II, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 2007	V-CHOP	CHOP	23	23	R/R MCL, >1 previous therapy, ECOG PS <2
Hess et al,[19] 2009	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1:1, ITT, IWG 2007	Tems HD vs. LD	IC[a]	HD 54; LD 54	53	R/R MCL, 2-7 previous therapies, must have included an alkylating agent, an anthracycline, and rituximab; ECOG PS <2
Rummel et al,[20] 2016	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, per protocol analyses; response criteria not stated	B-R	F-R	24	23	R/R MCL (21%), FL (51%), MZL (8%), WM (11%), unclassified (9%), >1 previous therapy, WHO PS 0-2
Tmeny et al,[21] 2016	Phase II, multicenter, open label, randomized 2:1, ITT, IWG 2007	Lenalidomide	IC[a]	170	84	R/R MCL, >1 previous combination chemotherapy with an alkylating agent plus >1 of anthracycline, cytarabine, or fludarabine with or without rituximab; ECOG PS 0-2

Abbreviations: B-R — bendamustine, rituximab; CHOP — cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; CR — complete response; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; FCM — fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; FL — follicular lymphoma; F-R — fludarabine, rituximab; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; IC — investigator's choice chemotherapy; ID — investigational drug; ITT — intention-to-treat (analyses); IWG 1999 — international working group response criteria 1999; IWG 2007 — IWG revised response criteria 2007; MCL — mantle cell lymphoma; MZL — marginal zone lymphoma; PR — partial response; PS — performance status; R-FCM — rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; R/R — relapsed or refractory disease; Tems — temsirolimus; Tx — treatment; V-CHOP — bortezomib plus CHOP; WHO — World Health Organization; WM — Waldenström's macroglobulinemia.
[a]Rates of 2-3 previous therapies versus 4-7 previous therapies.

Table 3 Baseline Characteristics of Trial Population

Investigator	Median Age (y)		Median Time from Original Diagnosis to Randomization (mo)		Blastoid vs. Classic Histologic Type (%)		Low vs. Med vs. High sMIPI (%)		Relapsed vs. Refractory (%)		Previous Lines of Therapy 1-2 vs. >2 (%)	
	ID	C	ID	C	ID	C	ID	C	ID	C	ID	C
Dreyling et al,[15] 2016; Ibr vs. Tems	67	68	38.9	46.23	12 vs. 88	12 vs. 88	32 vs. 47 vs. 22	30 vs. 49 vs. 21	74 vs. 26	67 vs. 33	68 vs. 32	66 vs. 34
Forstpointner et al,[16] 2004; R-FCM vs. FCM	65	63	24 for total population		NS	NS	NS	NS	NS	NS	83 vs. 17[a]	84 vs. 17[a]
Forstpointner et al,[17] 2006; R-main vs. Obs	63	63	35 for total population		NS	NS	NS	NS	NS	NS	97 vs. 4[a]	100 vs. 0[a]
Furtado et al,[18] 2014; V-CHOP vs. CHOP	69	71	24.7	19.7	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Hess et al,[19] 2009; Tems vs. IC	HD, 68; LD, 68.5	64.5	HD, 49.6; LD, 47.7	48.5	HD, 0 vs. 85; LD, 17 vs. 65	7 vs. 74	NS	NS	NS	NS	HD 52 vs. 48[b]; LD 59 vs. 41[b]	39 vs. 61[b]
Rummel et al,[20] 2016; B-R vs. F-R	71.6	69.4	NS	NS	NS	NS	NS		96 vs. 4	95 vs. 5	79.1 vs. 20.8	87 vs. 13
Tmeny et al,[21] 2016; L vs. IC	68.5	68.5	54 vs. 45[c]	52 vs. 46[c]	NS	NS	25 vs. 39 vs. 35[d]	25 vs. 44 vs. 30[d]	59 vs. 41	70 vs. 30	73 vs. 26	71 vs. 29

Abbreviations: B R = bendamustine, rituximab; C = control; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; F R = fludarabine, rituximab; IO = investigational drug; HO = high dose; Ibr = ibrutinib; IC = investigator's choice; L = lenalidomide; LO = low dose; NS = not stated; Obs = observation; R FCM = rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; R main = rituximab maintenance; sMIPI = simplified mantle cell lymphoma international prognostic index; Tems = temsirolimus; V CHOP = bortezomib, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone.

[a]Percentage of 1 previous and 2 previous therapies summed for this group.

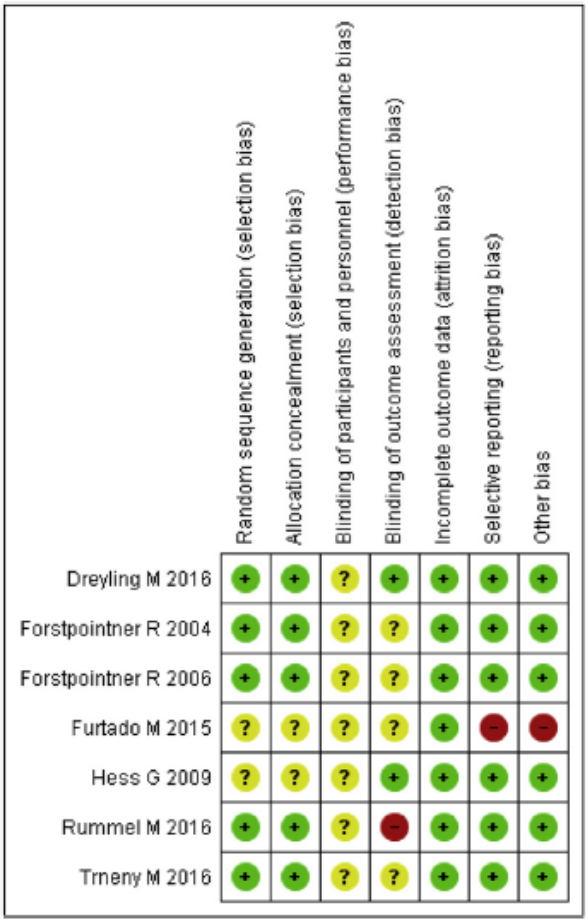
[b]Rates of 2 3 previous therapies versus 4 7 previous therapies.

[c]Duration < 3 y versus > 3 y.

[d]Both arms missing data for 2%.

Qualität der Studien:

Figure 2 Risk of Bias Summary. *Assessment of Blinding of Participants and Personnel Was Not Applicable Because All Trials Were Open Label. The Trials Were Listed as Having an Unclear Risk of Bias Owing to the Restrictions of Choice Within the Bias Tool. Green Indicates a Low Risk of Bias; Yellow, an Unclear Risk of Bias; and Red, a High Risk of Bias



Studienergebnisse:

- PFS: All the trials reported an improvement in PFS with the experimental drug, with the difference statistically significant in all, except for 2 of the trials.
- OS: All trials reported an improvement in OS in favour of the experimental arm, although not all the trials were powered to demonstrate a statistically significant difference in OS between the 2 groups

Table 4 Efficacy Outcomes for MCL Patients in Included Trials

Investigator	OA	PFS (mo)			OS (mo)		
		M	HR (95% CI)	*P* Value	M	HR (95% CI)	*P* Value
Dreyling et al,[15] 2016	ITT	14.6 vs. 6.2	0.43 (0.32-0.58)	<.0001	NR[a] vs. 21.3	0.76 (0.53-1.09)	.1324
Forstpointner et al,[16] 2004	ITT	8 vs. 4	NR[b]	.3887	NR[a] vs. 11 (est)	NR[b]	.0042
Forstpointner et al,[17] 2006	Initial R-FCM therapy	14 vs. 12[c]	NR[b]	.049	45% vs. 9%[d]	NR[b]	NR[b]
Furtado et al,[18] 2014	ITT	16.5 vs. 8.1	0.6 (0.31-1.15)	.12	35.6 vs. 11.8	0.37 (0.16-0.83)	.01
Hess et al,[19] 2009[e]	ITT	4.8 vs. 1.9	0.44 (0.25-0.78)	.0009	12.8 vs. 9.7	0.80 (0.50-1.28)	.3519
Rummel et al,[20] 2016	Per protocol	17.6 vs. 4.7	0.45 (0.22-0.76)	.01	35.3 vs. 20.9	NR[b]	NR[b]
Trneny et al,[21] 2016	ITT	8.7 vs. 5.2	0.61 (0.44-0.84)	.004	27.9 vs. 21.2	0.89 (0.62-1.28)	.45

ORR (%)			CR (%)			PR (%)	
ORR	OR (95% CI)	*P* Value	CR	OR (95% CI)	*P* Value	PR	OR (95% CI)
72 vs. 40	NR[b]	.0001	19 vs. 1	3.98 (2.38-6.65)	NR[b]	NR[b]	NR[b]
58 vs. 46	NR[b]	.282	29 vs. 0	NR[b]	NR[b]	29 vs. 46	NR[b]
NR[b]	NR[b]	NR[b]	NR[b]	NR[b]	NR[b]	NR[b]	NR[b]
82.6 vs. 47.8	0.14 (0.3-0.62)	.01	34.8 vs. 21.7	0.52 (0.14-1.93)	.33	47.8 vs. 26.1	0.39 (0.11-1.33)
22 vs. 2	NR[b]	.0019	2 vs. 2	NR[b]	NR[b]	20 vs. 0	NR[b]
70.8 vs. 26.1	NR[b]	NR[b]	37.5 vs. 13	NR[b]	NR[b]	33.3 vs. 13	NR[b]
40 vs. 11	NR[b]	.001	5 vs. 0	NR[b]	NR[b]	35 vs. 11	NR[b]

Fazit der Autoren

The lack of common comparators, differences in baseline characteristics and inclusion and exclusion criteria, and variances in the response criteria used to measure outcomes made comparison of the results difficult. Although the direction of effect for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was in favor of the experimental drug in all trials, the difference in PFS was statistically significant in 5 and OS in 2. None showed statistical significance for both. A noticeable lack of RCTs evaluating treatments for patients with relapsed/ refractory MCL made meaningful comparisons of effectiveness across trials rather difficult. This trend continues, because all, bar 1, of the 85 ongoing trials in this area are single-arm studies. RCTs are required to enable better evaluation of the optimal treatment regimen for this group of patients.

Kommentare zum Review

- Keine gepoolten Ergebnisse.

3.2 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network, 2022 [4] & [3]

NCCN

B-cell lymphomas. NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 3.2022

Fragestellung

B-Cell Lymphomas

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: unklar
- Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durch LL-Panel
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: ja

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

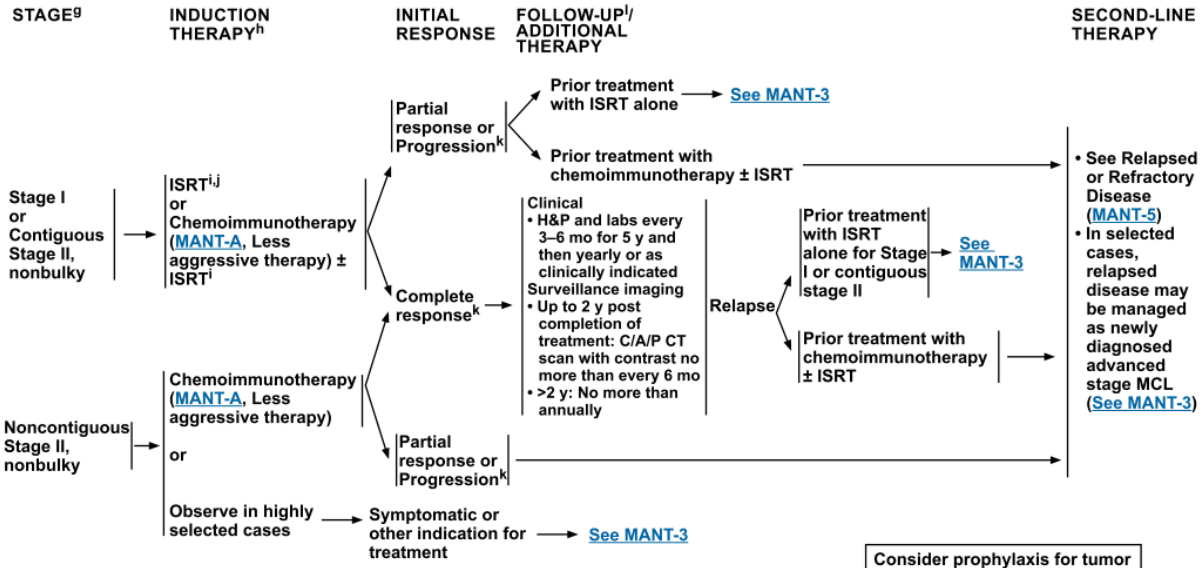
All recommendations are considered appropriate.

Recommendations

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2022
Mantle Cell Lymphoma

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion



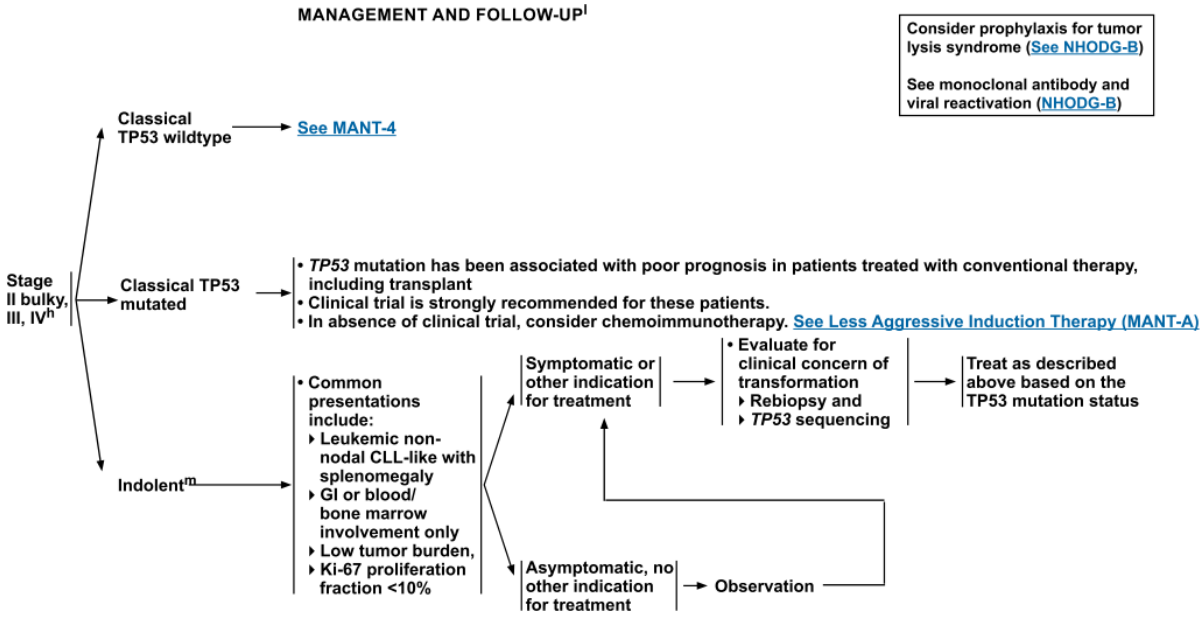
[g] Localized presentation is extremely rare.
[h] Early referral for high-dose therapy with stem cell rescue is advisable for planning purposes.
[i] See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).
[j] Leitch HA, et al. Ann Oncol 2003;14:1555-1561.
[k] See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).
[l] Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-2

MANAGEMENT AND FOLLOW-UP[l]

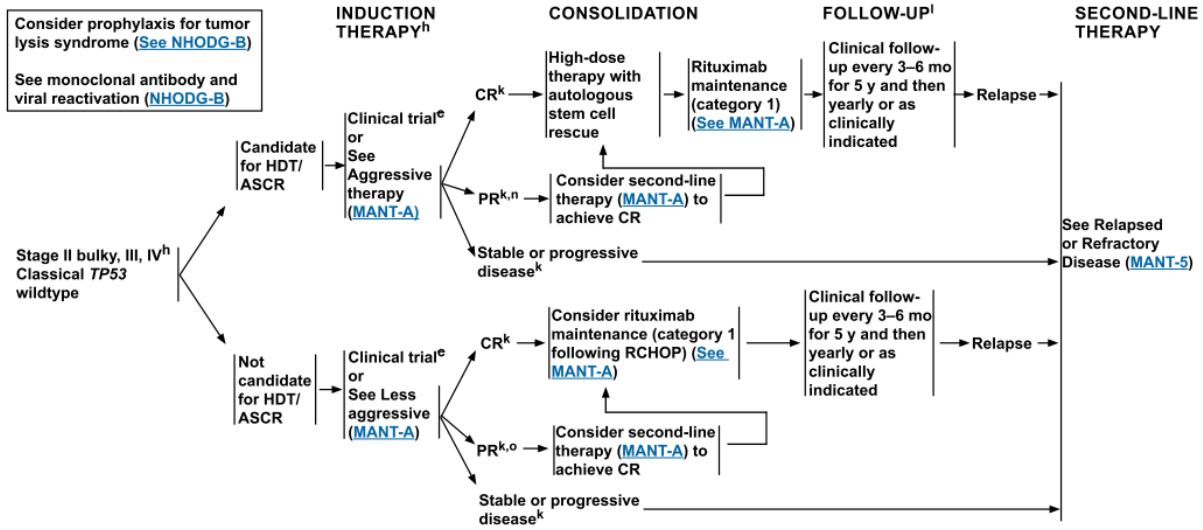


[h] Early referral for high-dose therapy with stem cell rescue is advisable for planning purposes.
[l] Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.
[m] Most common biomarker for indolent disease: SOX11- (IGHV mutated).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-3

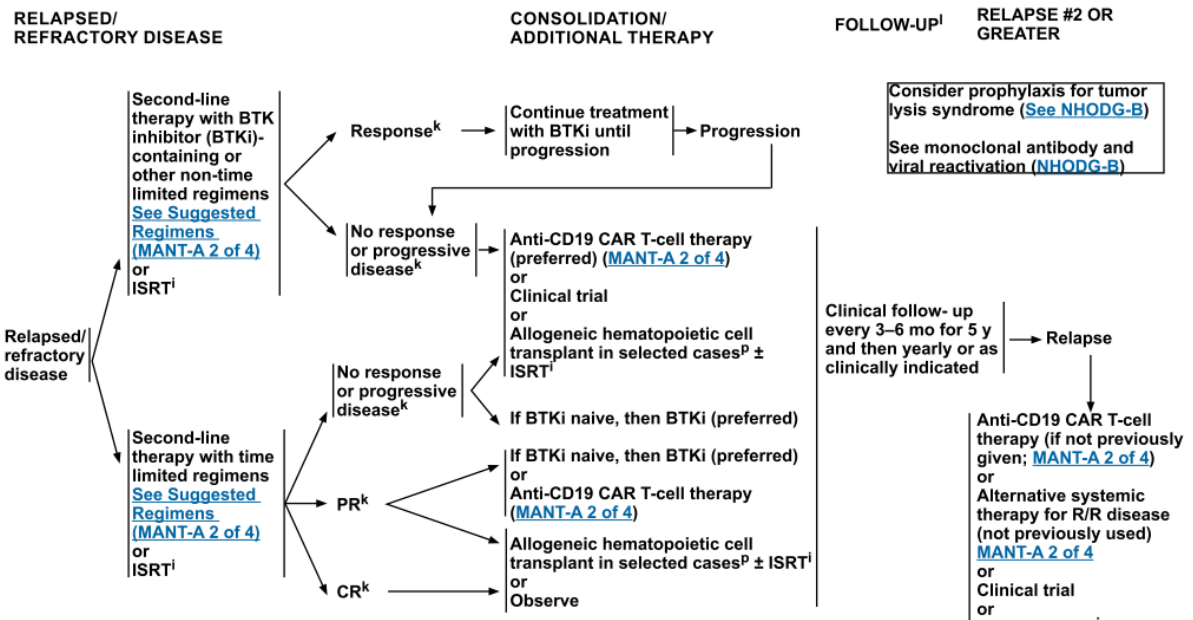


[h] Early referral for high-dose therapy with stem cell rescue is advisable for planning purposes.
[k] See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).
[l] Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.
[n] Patients who have achieved near CR can proceed to HDT/ASCR. Patients who have achieved minimal PR with substantial disease should be treated as having stable, refractory disease. Patients who have achieved a very good PR may be treated with additional therapy to achieve CR with the goal of proceeding to HDT/ASCR.
[o] Patients who have achieved a very good PR or better can be observed or consider rituximab maintenance. Patients who have achieved minimal PR with substantial disease should be treated as having stable, refractory disease.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-4

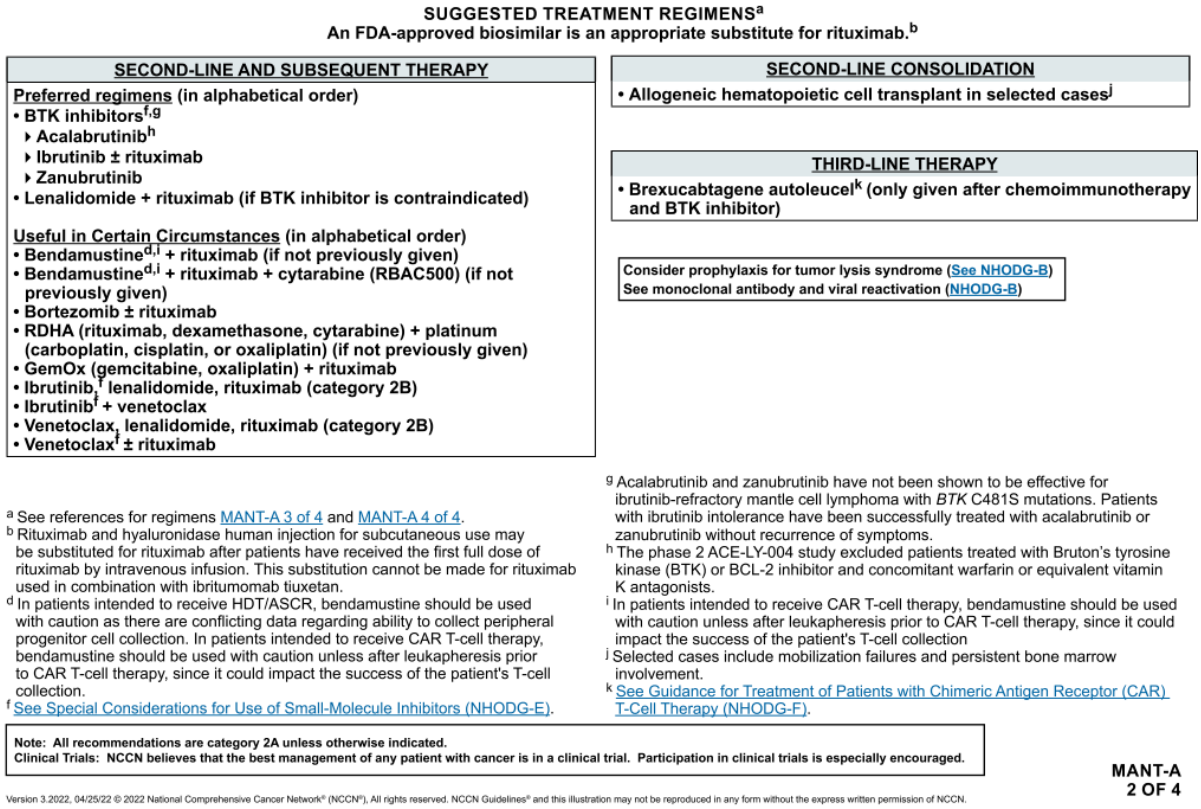


[i] See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).
[k] See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).
[l] Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.
[p] Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-5



SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a]
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.[b]

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY

Preferred regimens (in alphabetical order)
- BTK inhibitors[f,g]
  - Acalabrutinib[h]
  - Ibrutinib ± rituximab
  - Zanubrutinib
- Lenalidomide + rituximab (if BTK inhibitor is contraindicated)

Useful in Certain Circumstances (in alphabetical order)
- Bendamustine[d,i] + rituximab (if not previously given)
- Bendamustine[d,i] + rituximab + cytarabine (RBAC500) (if not previously given)
- Bortezomib ± rituximab
- RDHA (rituximab, dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) (if not previously given)
- GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab
- Ibrutinib,[f] lenalidomide, rituximab (category 2B)
- Ibrutinib[f] + venetoclax
- Venetoclax, lenalidomide, rituximab (category 2B)
- Venetoclax[f] ± rituximab

SECOND-LINE CONSOLIDATION
- Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases[j]

THIRD-LINE THERAPY
- Brexucabtagene autoleucel[k] (only given after chemoimmunotherapy and BTK inhibitor)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)
See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

[a] See references for regimens MANT-A 3 of 4 and MANT-A 4 of 4.
[b] Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.
[d] In patients intended to receive HDT/ASCR, bendamustine should be used with caution as there are conflicting data regarding ability to collect peripheral progenitor cell collection. In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection.
[f] See Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors (NHODG-E).
[g] Acalabrutinib and zanubrutinib have not been shown to be effective for ibrutinib-refractory mantle cell lymphoma with *BTK* C481S mutations. Patients with ibrutinib intolerance have been successfully treated with acalabrutinib or zanubrutinib without recurrence of symptoms.
[h] The phase 2 ACE-LY-004 study excluded patients treated with Bruton's tyrosine kinase (BTK) or BCL-2 inhibitor and concomitant warfarin or equivalent vitamin K antagonists.
[i] In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection
[j] Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.
[k] See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy (NHODG-F).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MANT-A 2 OF 4

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AHS, 2019 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Lymphoma

Zielsetzung/Fragestellung

- What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended follow-up procedures for patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the

relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.

LoE/GoR

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias • meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	• small RCTs • phase II RCTs • large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	• prospective cohort studies • post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	• retrospective cohort studies • case-control studies • instrument validation studies (*note:* could be level III, based on size of population, methods)
V	• studies without a control group • case reports • expert opinions • review articles or narrative reviews • Delphi studies • cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Recommendations

Treatment Relapsed Mantle Cell Lymphoma.

There is no standard treatment for relapsed MCL but there are many options, including chemotherapy and novel agents190. In general, treatment choice should take into consideration the duration of response to previous treatment.

The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors ibrutinib and acalabrutinib have shown the most promise as a therapeutic agents for relapsed MCL and are the preferred secondline therapy. A phase 3 trial that randomized relapsed or refractory MCL patients who previously received at least one rituximab-containing regimen showed superior PFS using ibrutinib over temsirolimus (mPFS 14.6 vs. 6.2 months, $p<0.0001$) but no significant advantage in OS191. Acalabrutinib has also been investigated in relapsed/refractory MCL in a Phase 2 study with 12 month PFS and OS of 67% and 87% respectively.192

Patients who achieved 12-24 months PFS with previous chemotherapy may do well with a different non cross-resistant chemotherapy regimen (R-bendamustine or R-BAC if previous (R) CHOP, or vice versa190, 193, 194. Other treatment options include bortezomib combined with rituximab +/chemotherapy195, 196. Maintenance rituximab prolongs PFS

and OS in relapsed MCL197 but has not been studied in patients that received it after first-line therapy.

Lenalidomide also has efficacy in this setting, particularly in combination with rituximab +/chemotherapy196, 198.

Allogeneic stem cell transplant has the potential to cure MCL, as is evident from a plateau in the survival curves that is often seen post transplant. Because most patients present over the age of 60 and with multiple comorbidities, allogeneic stem cell transplant is not often offered. It is suggested in relapsed or refractory disease for those patients who are young and fit, even after autologous stem cell transplant.

Several retrospective reviews have looked at the outcomes of allogeneic stem cell transplant in the relapsed/refractory setting. Le Gouill et al. have shown a 2 year EFS of 50%, 2 year OS of 53% and 1- and 2-year transplant related mortality of 22% and 32% respectively199. Longer term follow up has demonstrated 6 year PFS and OS rates of 46% and 53%, respectively confirming the plateau in response that is often seen to allogeneic stem cell transplantation200. Response to chemotherapy has consistently been shown to predict both success of allogeneic stem cell transplant and transplant related mortality, with the best outcomes in those who have achieved a CR or CRu. Chronic GVHD has been shown in retrospective reviews to reduce the risk of relapse and DLI has been shown to salvage some patient who relapse or progress post allogeneic stem cell transplant, suggesting a graft-versus-tumour effect in MCL. Reduced intensity Allo SCT in the MCL setting has also been looked at retrospectively with 5 year PFS and OS rates of 14% and 37% respectively, and 1 year non relapse mortality of 18%201. Ibrutinib bridging prior to allogeneic SCT has recently been shown to improve transplant outcomes, with 2 year PFS 76% and 2-year OS 86% in one published series202.

The Calgary experience suggests no difference in OS or PFS when allogeneic vs. autologous stem cell transplantation are used in front-line therapy however, in the relapsed/refractory setting, allogeneic stem cell transplantation appears to offer superior OS and PFS.

Allogeneic SCT for Mantle Cell Lymphoma should be offered if the following conditions are met:

1) Chemosensitive disease (PR/CR to most recent chemotherapy or disease control with BTKi)

2) ECOG 0-2 3) Disease status first remission to 2nd relapse:

- a. First remission only if: TP53-mutated, blastoid variant, or high risk MIPI (full myeloablative conditioning).
- b. Relapsed MCL (1st or 2nd relapse only):
  - i. >1year following ASCT (reduced intensity conditioning for alloSCT if prior ASCT)
  - ii. If no prior ASCT (full myeloablative conditioning pre-AlloSCT)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2022) am 16.05.2022

#	Suchfrage
1	[mh ^"Lymphoma, Non-Hodgkin"]
2	[mh "Lymphoma, Mantle-Cell"]
3	(((mantle NEXT cell) OR mcl) AND lymphom*):ti,ab,kw
4	(((non NEXT hodgkin*) OR nonhodgkin*) AND lymphom*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from May 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 16.05.2022

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Lymphoma, Non-Hodgkin [mh:noexp]
2	"Lymphoma, Mantle-Cell"[mh]
3	((mantle cell[tiab]) OR mcl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
4	(((non hodgkin*[tiab]) OR nonhodgkin*[tiab]) OR nhl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab]

#	Suchfrage
	OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
7	(#6) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 16.05.2022

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Lymphoma, Non-Hodgkin [mh:noexp]
2	(((non hodgkin*[tiab]) OR nonhodgkin*[tiab]) OR nhl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
3	"Lymphoma, Mantle-Cell"[mh]
4	((mantle cell[tiab]) OR mcl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
5	"Lymphoma, B-Cell"[Mesh:noexp]
6	(b-cell[Title/Abstract]) AND ((lymphom*[Title/Abstract]) OR malignanc*[Title/Abstract])
7	Lymphoma*[ti]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] *OR* recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.05.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 17.05.2022]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002 V16). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf.

2. **Li SJ, Hao J, Mao Y, Si YL.** Effects of the proteasome inhibitor bortezomib in combination with chemotherapy for the treatment of mantle cell lymphoma: a meta-analysis. Turk J Haematol 2020;37(1):13-19.

3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphoma: NCCN evidence blocks; version 3.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 17.05.2022]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf.

4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphomas; version 3.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 17.05.2022]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.

5. **Parrott M, Rule S, Kelleher M, Wilson J.** A systematic review of treatments of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18(1):13-25.e16.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-189-z

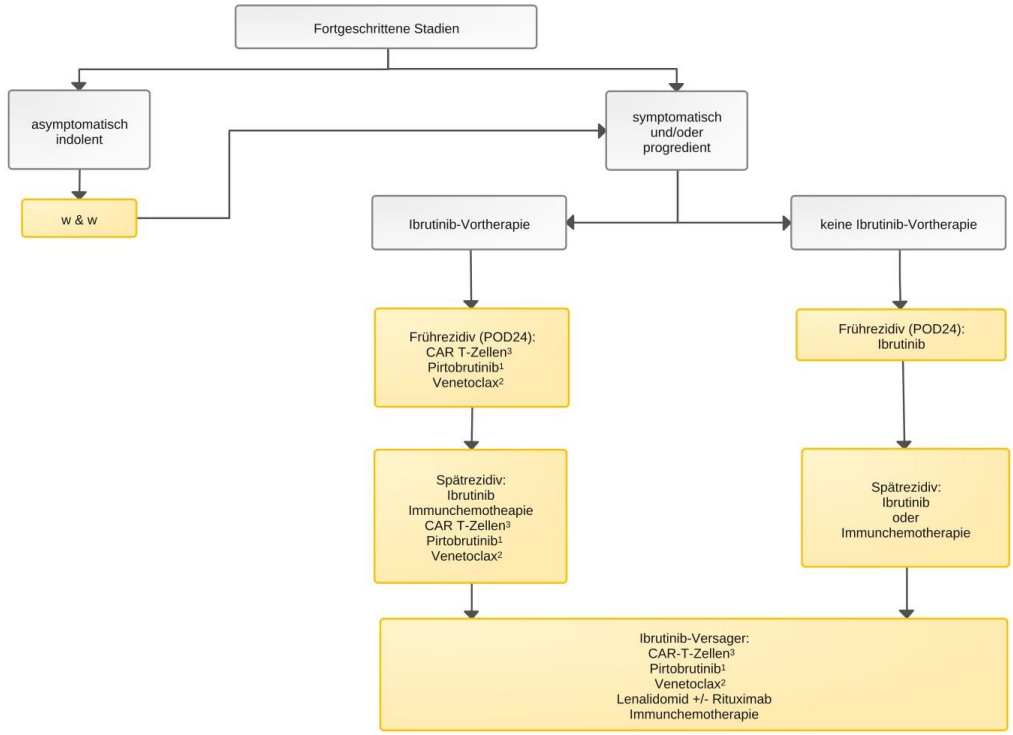
Verfasser	
Institution	
Sachverständige	
Datum	22. September 2023

Indikation
Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung Das Mantelzell-Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert. Es zeigt einen heterogenen, bei einem Teil der Patientinnen und Patienten (Pat.) einen aggressiven Verlauf. Bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom besteht ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf. Die Therapie erfolgt nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung klinischer und biologischer Faktoren und dem Krankheitsverlauf. Optionen umfassen - CAR-T-Zellen (Brexucabtagen Autoleucel) - Allogene Stammzelltransplantation - Lenalidomid - Temsirolimus - Weitere zielgerichtete Therapien (nicht zugelassen, bzw. Off-Label-Use): Pirtobrutinib, Venetoclax - Erneute Immunchemotherapie, ggf. in Kombination mit Bortezomib

Stand des Wissens

Die Prognose von Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom ist ungünstig [1, 2]. Empfehlungen nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor sind in der Abbildung dargestellt [1].

Therapiealgorithmus Rezidiv, Progress oder Refraktärität



Legende:
w&w – abwarten (watch & wait); POD24 – Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren.
[1]Zulassung im Sommer 2023 erwartet,
[2]off label,
[3]eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patienten in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden .

Bei Rezidiven nach einem BTK-Inhibitor (BTKi) ist häufig ein aggressiver Verlauf zu beobachten. Bei der Auswahl der bestgeeigneten Therapie sind insbesondere der Krankheitsverlauf, Ansprechen und Verträglichkeit von Vortherapien, Komorbiditäten und die Ziele der Pat. zu berücksichtigen. Die zur Verfügung stehenden Optionen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- CAR-T-Zell-Therapie: Die Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®) erzielt in diesem Patientengut lange anhaltende Remissionen [3].
- Bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist Lenalidomid einer Chemotherapie überlegen [4]. Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten bei vergleichbarer Verträglichkeit [5]. Allerdings sind die Ansprechraten nach einer BTKi-Therapie moderat.
- Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus erzielt bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) [6]. Ggf. kann eine Kombination z.B. mit Bendamustin-Rituximab erwogen werden [7].

- Bei Hochrisikopat. (TP53-Alteration, Ki67>30%, blastoides MCL) ist unter einem BTK-Inhibitor nur eine kurzzeitige Remission zu erwarten, eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Pat. in der Regel nach CAR-T-Zellen diskutiert werden [8].
- Bei älteren Pat. kann (das für MCL nicht zugelassene) Venetoclax in bis zur Hälfte der Fälle eine Remission erzielen [9], allerdings ist die Ansprechdauer begrenzt.
- Pirtobrutinib erzielt z.T. langanhaltende Remissionen in ca. der Hälfte der BTKi-Versager [10]. Pirtobrutinib ist von der EMA nicht zugelassen, ein positives CHMP-Votum liegt vor.
- Der Proteasomeninhibitor Bortezomib erzielt in der Monotherapie ebenfalls nur kurze Remissionen, je kann nach Vortherapie das VR-CAP-Regime oder R-HAD-Bortezomib diskutiert werden [11, 12].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Juni 2023. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html
2. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al.: Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study [published online ahead of print, 2020 Aug 11] [published correction appears in Leukemia. 2021 Jan 22]. Leukemia 2020;10.1038/s41375-020-01013-3. DOI:10.1038/s41375-020-01013-3
3. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382(14):1331-1342. DOI:10.1056/NEJMoa1914347
4. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol 17:319-331, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00559-8
5. Ruan J,Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. N Engl JMed 373: 1835–1844, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1505237
6. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, et al.: Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Temsirolimus compared with investigator's choice therapy. J Clin Oncol 27:3822-3829. 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977
7. Hess G, Wagner K, Keller U, et al.: Final Results of a Phase I/II Trial of the Combination Bendamustine and Rituximab With Temsirolimus (BeRT) in Relapsed Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. Hemasphere 4:e398, 2020. DOI:10.1097/HS9.0000000000000398
8. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, et al.: ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 27:720-728, 2021. DOI:10.1016/j.jtct.2021.03.001

9. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al.: Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica 104:e68-e71, 2019. DOI:10.3324/haematol.2018.198812

10. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al.: Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet 397:892-901, 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00224-5

11. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al.: Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. Ann Oncol 20:520-525, 2009. DOI:10.1093/annonc/mdn656

12. Dreyling M, Hoster E, Bouabdallah K, et al.: R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network, ASH Meeting 2021. Abstract #383

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-189-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	5. September 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Das Rezidiv eines Mantelzell-Lymphoms nach Erstlinientherapie ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet; häufig ist ein aggressiver Verlauf zu beobachten. Die Behandlung hängt zum einen davon ab, ob es sich um ein Frührezidiv, das heißt um eine Krankheitsprogression innerhalb von zwei Jahren nach Abschluss der ersten Behandlung handelt, und ob eine Vortherapie mit Ibrutinib durchgeführt wurde oder nicht. Es sei in diesem Zusammenhang angemerkt, dass die Erstlinienbehandlung des Mantelzell-Lymphoms mit Ibrutinib in der Fachinformation nicht als Anwendungsgebiet aufgeführt ist. Ibrutinib ist zugelassen bei rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Dessen ungeachtet: Sollte die Erstlinientherapie Ibrutinib nicht enthalten haben, so kommt sowohl im Früh- als auch im Spätrezidiv Ibrutinib zum Einsatz. Sollte im Falle eines Spätrezidives eine Immunchemotherapie geplant sein, so hängt diese von der vorangegangenen Behandlung ab. Zur Wahl stehen die Gabe von R-CHOP oder Bendamustin/Rituximab oder R-DHAP, jeweils abhängig vom Gesamtzustand des Patienten und der vorangegangenen Therapie. Auch hier muss angemerkt werden, dass Rituximab für die Behandlung unter anderem von follikulären Lymphomen, diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen oder einer chronischen lymphatischen Leukämie zugelassen ist, jedoch umfasst die in der Fachinformation angegebene Zulassung nicht die Behandlung des Mantelzell-Lymphoms, weder in der Erstlinien- noch in der Folgebehandlung oder als Erhaltungstherapie. Die Gabe von Rituximab zur Behandlung eines Mantelzell-Lymphoms, gleich in welchem Stadium der Erkrankung, stellt somit immer formal einen Off-Label-Use dar.

Weil aber Rituximab in randomisierten Phase-3-Studien, gegeben als Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation oder nach Immunchemotherapie, sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie und das ereignisfreie Überleben signifikant verlängern konnte (1, 2), wäre es nicht zu rechtfertigen, diesen therapeutischen Vorteil den Patienten nach der Erstlinientherapie vorzuenthalten.

Als weitere Therapieoption kommt die Gabe von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab („R-Quadrat“) in Betracht. Erneut ist hier Rituximab „off-label“, führt jedoch zu höheren Ansprechraten als die alleinige Gabe von Lenalidomid (3, 4). Auch andere chemotherapiehaltige Optionen (DHA = Dexamethason, Cytarabin + ein Platinderivat; Gemcitabin + Oxaliplatin) werden immer in Kombination mit Rituximab gegeben (5, 6).

Insgesamt kommt daher einer Rituximab-haltigen Immunchemotherapie ein hoher Stellenwert zu, da die oft älteren Patienten intensivere Therapieformen mit autologer Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie oder Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie häufig nicht erhalten können.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Siehe oben.

Referenzliste:

1. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. J Clin Oncol 2020; 38(3):248–56. doi: 10.1200/JCO.19.01294.
2. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017; 377(13):1250–60. doi: 10.1056/NEJMoa1701769.
3. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister F, Neelapu SS et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol 2012; 13(7):716–23. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70200-0.
4. Ruan J, Martin P, Shah B, Schuster SJ, Smith SM, Furman RR et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2015; 373(19):1835–44. doi: 10.1056/NEJMoa1505237.
5. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL et al. B-Cell Lymphomas: Version 5.2023; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); 7.7.2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
6. Dreyling M, Buske C, Cairoli A, Heß G, Hoster E, Mey U et al. Mantelzell-Lymphom: Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Juni 2023. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Studienrecherche zum Auftrag: 2022-AbD-013 (Pirtobrutinib)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	30. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
1 Sachverhalt 5
2 Informationsbeschaffung 5
3 Ergebnisse 5
4 Zusammenfassung 14
Referenzen 15
Studienregisterrecherchen 16

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche 6
Tabelle 2: Ergebnissen der Studie NCT03740529 10
Tabelle 3: Ergebnisse der Studie NCT04849416 11

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AADC	Aromatischem-L-Aminosäure-Decarboxylase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMC	BioMed Central
cBTKi	covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CR	complete response
CSF	cerebrospinal fluid
CTIS	Clinical Trials Information System
DOR	Duration of Response
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EU	Europäische Union
EU CTR	EU Clinical Trials Register (Archiv)
HRQoL	Health related quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQR	interquartile range
ISRCTN	International Standard Registered Clinical/soCial sTudy Number
MCL	Mantle Cell Lymphoma
nPR	nodular partial response
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PD	progressive disease
PFS	progression free survival
PR	partial response
PROs	Patient-Reported Outcomes
PDMS	Peabody Developmental Motor Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
SAE	serious adverse events
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
WHO	World Health Organization

1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff **Pirtobrutinib (Synonyme: LOXO-305; LY 3527727; RXC-005)** durchgeführt.

Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-lymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ISRCTN-Registry, Archiv des EU Clinical Trials Register (EU CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt und die Recherche am 11.07.2025 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

Die Recherche in den Studienregistern ergab einschließlich der zugehörigen Publikationen 70 Referenzen. Diese wurden hinsichtlich Population und Intervention auf Relevanz geprüft. Berücksichtigt wurden Studienregistereinträge ab Phase 2. Es werden insgesamt 7 Referenzen als relevant bewertet. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien ist im Kapitel Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den Registerrecherchen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den identifizierten Studieneinträgen. Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

In Tabelle 2 sind Ergebnisse aus den entsprechenden Publikationen der relevanten Studien dargestellt.

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

Studie Status	**Studiendesign/ Dauer/ Ort**	**Population (N) relevante Ein- und Ausschlusskriterien**	**Interventionen**	**Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)**	**geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie**	**Publikation**
NCT04662255 [4]. Study of BTK Inhibitor LOXO-305 versus approved BTK Inhibitor drugs in patients with Mantle Cell Lymphoma (BRUIN-MCL-321) *[Status: Aktiv, nicht rekrutierend, Stand 16.07.2025]*	Offene randomisierte Phase 3-Studie zur Untersuchung von Pirtobrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib Beobachtungsdauer: bis zu 2 Jahre, möglicherweise auch länger, wenn Krankheit nicht fortschreitet. Ort: 24 Länder (u. a. Deutschland) [1]	N(geplant)=500 Einschlusskriterien: • Erwachsene mit MCL • Vorherige Behandlung mit ≥ 1 system. Therapie gegen MCL • Messbare Erkrankung gemäß Lugano-Kriterien Ausschlusskriterien: • vorherige Behandlung mit BTK-Inhibitor • vorherige Stammzelltransplantation oder CAR-T-Therapie innerhalb von 60 Tagen vor Randomisierung	Intervention: • Pirtobrutinib Kontrolle: • Zugelassener BTK-Inhibitor (Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib), Auswahl durch Prüfpersonal basierend auf lokaler Verfügbarkeit/ Zulassung	Primärer Endpunkt: • PFS Weitere Endpunkte: • EFS • Therapieversagen • Verschlechterung der Symptome • ORR • Dauer der Response • OS • UE	Studienbeginn: 08.04.2021 Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt: Januar 2027 Geplantes Studienende: April 2028	keine

[1] Australien, Belgien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Großbritannien, USA

NCT04849416 [2]. A Study of LOXO-305 in Chinese Participants With Blood Cancer (Including Lymphoma and Chronic Leukemia) *[Status: Aktiv, nicht rekrutierend, Stand 16.07.2025]*	Einarmige Phase 2-Studie bei chinesischen Erwachsenen mit Lymphomen oder chronischer Leukämie, die bereits eine Standardbehandlung erhalten haben. <u>Beobachtungsdauer:</u> bis zu 4 Jahre <u>Ort:</u> China	N=87 <u>Einschlusskriterien:</u> • Erwachsene mit B-Zell- Malignität, einschließlich ○ MCL mit vorheriger BTK-Inhibitor-Behandlung ○ CLL/SLL mit vorheriger BTK-Inhibitor-Behand-lung ○ Andere B-Zell-NHL • Behandlungsbedürftiger Krankheitszustand <u>Ausschlusskriterien</u> • primäres ZNS-Lymphom oder Beteiligung des ZNS durch system. Lymphom.	Pirtobrutinib	<u>Primärer Endpunkt:</u> • ORR <u>Weitere Endpunkte:</u> • Dauer der Response • PFS • OS • EORTC QLQ-C30	<u>Studienbeginn</u>: 14.05.2021 <u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt</u>: 10.04.2023 <u>Geplantes Studienende</u>: Dezember 2025	Liu et al. 2025 [3]
NCT03740529 [5] A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic	Offene, multizentrische Phase-1/2-Studie bei Personen mit CLL/SLL oder NHL, bei denen die Standardbehand-lung versagt hat oder	N(geplant)=860 <u>Einschlusskriterien:</u> • Erwachsene mit CLL/ SLL, Waldenström Makroglobulinämie (WM) oder NHL	Pirtobrutinib in verschiedenen Dosierungen (nicht genauer definiert); Zykluslänge: 28 Tage	*Phase 1:* • Maximum Tolerated Dose *Phase 2*: • ORR • UE	<u>Studienbeginn</u>: 16.11.2018 <u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt</u>:	Mato et al. 2021 [6]; Wang et al. 2023 [7];

Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (BRUIN) *[Status: Aktiv, nicht rekrutierend, Stand 16.07.2025]*	die die Standard-behandlung nicht vertragen. *Phase 2*: Untersuchung von 7 Kohorten, die sich hinsichtlich Tumor-histologie und vorhe-riger Behandlung unterscheiden Beobachtungsdauer Keine Angaben Ort Australien, Frankreich, Italien, Japan, Südkorea, Polen, Schweden, Schweiz, Großbritannien, USA	• Intoleranz gegenüber ≥ 2 vorherigen Standardtherapien ODER vorherige Behandlung mit 1 BTK-Inhibitor-Therapie, wenn BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie zugelassen ist (Phase 1) ODER vorherige Behandlung mit Therapien, anhand dessen die Phase-2-Kohorten definiert waren (nur Phase-2). *für Phase-2:* • Kohorte 1: Nicht-blastoides MCL, vorbehandelt mit BTK-Inhibitor • Kohorte 2: CLL/SLL, vorbehandelt mit ≥2 Therapien, einschließlich BTK inhibitor-Therapie • Kohorte 3: unbehandeltes CLL/SLL		• BOR • PFS • OS • MCL-bezogene Symptome	September 2027 Geplantes Studienende: September 2027	

		• Kohorte 4: vorbehandeltes CLL/SLL, aber BTK-Inhibitor-naïv • Kohorte 5: WM, vorbehandelt mit BTK-Inhibitor • Kohorte 6: Marginal Zone Lymphoma, mit BTK-Inhibitor vorbehandelt • Kohorte 7: CLL/SLL oder NHL, nicht anderweitig spezifiziert in den Kohorten 1 - 6				

Tabelle 2: Ergebnissen der Studie NCT03740529

Publikationen[1)]	**Ergebnis**[2)]
Wang et al. 2023 [7] Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma [*NCT03740529]*	Patientenkollektiv MCL-Kohorte • 164 MCL-Patient:innen insgesamt (=Kohorte für die Sicherheitsauswertung), davon 90 cBTKi-vorbehandelt (=Kohorte für die primäre Wirksamkeitsauswertung) cBTKi-vorbehandeltes MCL (n = 90) • Medianes Alter: 70 Jahre (Bereich 46–87). • Median 3 Vorbehandlungen (1–8), 95.6% hatten zuvor einen Anti-CD20-Antikörper und 87.8% eine Chemotherapie erhalten. • Vorbehandlung: 100% hatten einen kovalenten BTK-Inhibitor erhalten, 21% eine Stammzelltransplantation, 15.6% BCL2-Inhibitor und 4.4% CAR-T-Zelltherapie. Wirksamkeit (cBTKi-vorbehandeltes MCL; n = 90) • ORR: 57.8% (95% KI: 46.9–68.1) • PFS: 7.4 Monate (95% CI: 5.3–12.5) • OS: Median bei Datenstichtag noch nicht erreicht; 12-Monats-Überlebensrate: 67.6% (95% CI: 55.7–77.0) Sicherheit (MCL-Kohorte; n = 164) • Häufigste Nebenwirkungen (alle Grade): Fatigue (29.9%), Diarrhoe (21.3%), Atemnot (16.5%), Anämie (12.8%), Infektionen (36.0%). • Nebenwirkungen ≥Grad 3: Infektionen (17.1%), Neutropenie (13.4%), Anämie (4.9%), Blutungen (3.7%), Pneumonie (8.5%). • Herzrhythmusstörungen ≥ Grad 3 (Vorhofflimmern): 1.2%. • Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen: 3.0%.

[1] Informationen zu Studiendesign, Dauer, Ort, zu relevanten Ein- und Ausschlusskriterien, zur Intervention (einschließlich Dosierung), zu den primären und weiteren Endpunkten sowie zum zeitlichen Ablauf und möglichen geplanten Datenauswertung finden sich in Tabelle 1.
[2] Datenschnitt 30.01.2022

Tabelle 3: Ergebnisse der Studie NCT04849416

Publikation[1]	**Ergebnis**[2]
Liu Y et al., 2025 [3]. Pirtobrutinib in Chinese patients with relapsed or refractory B-cell malignancies: A single-arm, open-label, phase 2, multicenter trial *[NCT04849416]*	Patientenkollektiv (MCL-Kohorte) • 35 Patientinnen und Patienten mit MCL und vorheriger cBTKi-Therapie ○ Medianes Alter: 66 Jahre (Bereich: 47–75) ○ Median 3 Vorbehandlungen (1–9) ○ Mehrheit mit fortgeschrittener oder Hochrisiko-Erkrankung (z.B. hohes sMIPI, Knochenmarkbefall bei 63%) ○ Patientenflussdiagramm, siehe Abbildung 1 Behandlung • Pirtobrutinib als Monotherapie, 200mg einmal täglich, in 28-Tage-Zyklen. Wirksamkeit (MCL-Kohorte; n = 35) • ORR: 62,9% (95% CI: 44,9–78,5) ○ 4 Patientinnen/Patienten (11,4%) mit Komplettremission (CR) ○ 18 (51,4%) mit Teilremission (PR) • DOR: ○ Median wurde nicht erreicht zum Datenstichtag ○ 12-Monats-DOR-Rate: 59,7% (95% CI: 35,3–77,5) • PFS: ○ Median 6,8 Monate (95% CI: 5,3–nicht auswertbar) ○ PFS nach 12 Monaten: 44,1% (95% CI: 25,5–61,3) • OS:

Publikation[1)]	Ergebnis[2)]
	○ Median 15,5 Monate (95% CI: 10,0–nicht auswertbar) ○ 12-Monats-Überlebensrate: 61,9% (95% CI: 43,6–75,8) Sicherheit (gesamte Studienpopulation) • Häufigste Nebenwirkungen: Anämie (32,2%) und Neutropenie (31,0%). • Schwerwiegende Nebenwirkungen selten: Grad ≥3 Blutungen bei 2,3%, keine atrialen Arrhythmien (Vorhofflimmern). • 5,7% Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen

[3)] Informationen zu Studiendesign, Dauer, Ort, zu relevanten Ein- und Ausschlusskriterien, zur Intervention (einschließlich Dosierung), zu den primären und weiteren Endpunkten sowie zum zeitlichen Ablauf und möglichen geplanten Datenauswertung finden sich in Tabelle 1.
[4)] Datenschnitt 26.09.2023

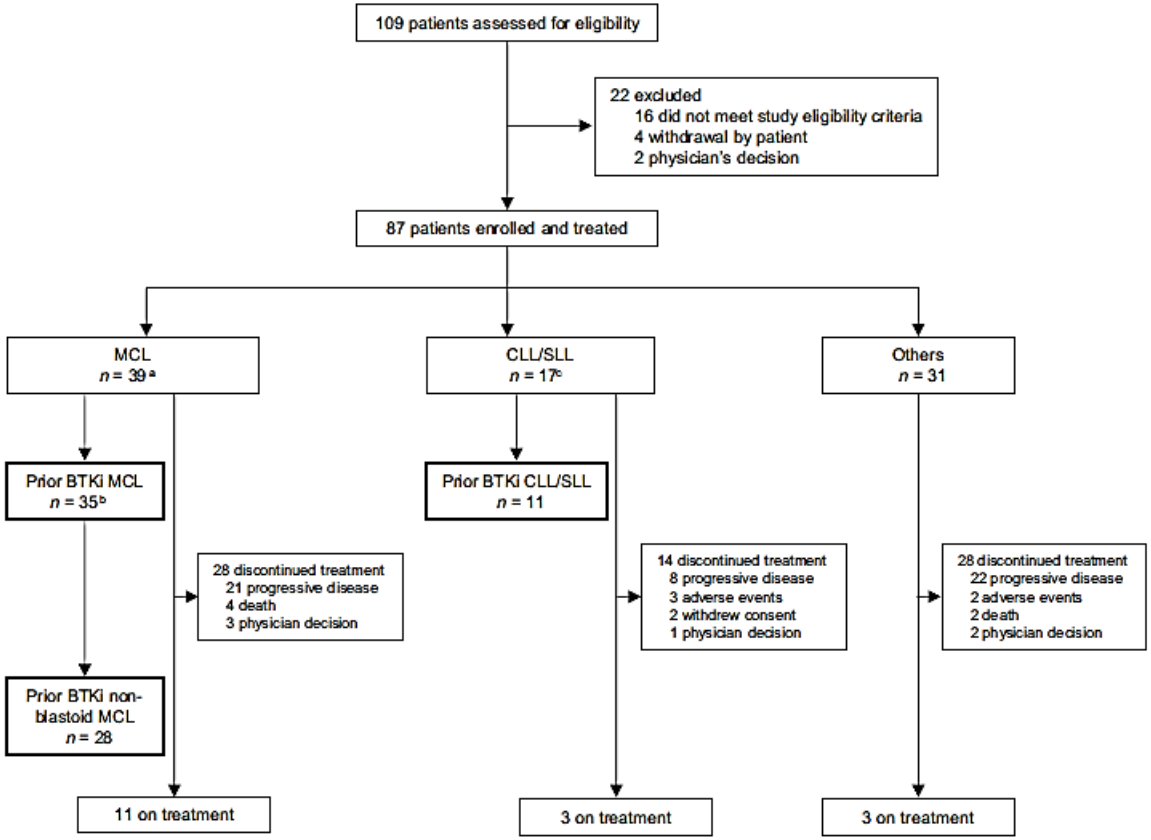


FIGURE 1 Analysis sets. [a]Includes four BTKi naïve MCL patients. [b]Includes two patients with blastoid MCL and five patients who were excluded due to central pathology indicated as blastoid MCL ($n = 2$), no adequate tumor sample was provided to the central lab ($n = 2$), or no measurable disease at baseline ($n = 1$). A total of 28 patients were centrally confirmed to have non-blastoid MCL and had measurable disease as assessed by the investigator. [c]Includes six BTKi naïve CLL/SLL patients. BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; CLL, chronic lymphocytic leukemia; MCL, mantle cell lymphoma; *n*, number; SLL, small lymphocytic lymphoma.

Abbildung 1: Studie NCT04849416, Patientenflussdiagramm

4 Zusammenfassung

Über die Recherche in Studienregistern zu Pirtobrutinib im AWG des MCL wurden 3 laufende Studien identifiziert.

Die Studie NCT04662255 (auch bekannt als JPRN-jRCT2021210026) ist eine Phase-3-Studie zu MCL. Es handelt sich dabei um eine Bestätigungsstudie der Phase-1/2-Studie NCT03740529 zu CLL/SLL oder NHL einschließlich MCL. NCT04849416 ist eine Phase-2-Studie mit chinesischen Erwachsenen, die an Lymphomen oder chronischer Leukämie, einschließlich MCL, leiden.

Bei der Studie NCT04662255 (BRUIN-MCL-321) handelt es sich um eine globale, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie, in der Pirtobrutinib mit einem zugelassenen BTK-Inhibitor (in Abhängigkeit von Verfügbarkeit bzw. Zulassung: Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib) verglichen wird. Die Studie richtet sich an erwachsene Patientinnen und Patienten mit MCL, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben. Es sollen 500 Personen untersucht werden. Die Rekrutierung ist abgeschlossen und die Studie ist aktiv. Das Studienende ist für April 2028 geplant. Es liegen noch keine Ergebnisdaten vor, weder als finale Veröffentlichung noch als publizierter Abstract.

Die Studie NCT03740529 (BRUIN) ist eine offene, multizentrische Phase-1/2-Studie bei Personen mit CLL/SLL oder NHL (einschließlich MCL), die nicht mehr auf die Standardbehandlung ansprechen oder diese nicht vertragen. In Phase 1 wurden unterschiedliche Dosierungen von Pirtobrutinib (25 bis 300 mg pro Tag) untersucht. In Phase 2 wurde eine Dosierung von 200 mg Pirtobrutinib pro Tag eingesetzt. Für diese Studie liegt eine Publikation vor, die sich auf die Subgruppe MCL mit einem Datenschnitt vom 30.01.2022 bezieht [7]. Es werden Zwischenergebnisse für insgesamt 164 MCL-Patientinnen und Patienten berichtet, davon 90 cBTKi-vorbehandelt. Sie belegen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil [7]. Zu den Patient-Reported Outcomes (PROs) der MCL-Kohorte (Zeitpunkt des Datenschnitts unklar, n = 124) gibt es derzeit keine Vollpublikation. Das Thema wurde jedoch bereits als Abstract veröffentlicht und auf Kongressen präsentiert [1]. Die Rekrutierung ist abgeschlossen und die Studie aktiv. Das Studienende ist für September 2027 geplant.

Bei der Studie NCT04849416 handelt es sich um eine einarmige Phase-2-Studie zu Pirtobrutinib bei chinesischen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Malignomen, die bereits eine Standardbehandlung erhalten haben. Dazu zählen auch MCL-Patientinnen und -Patienten mit vorheriger BTK-Inhibitor-Behandlung. Für diese Studie liegt eine Publikation vor, die sich auf einen Datensatz vom 26.09.2023 bezieht [3]. Zum genannten Datenschnitt waren insgesamt 87 Studienteilnehmende eingeschlossen, davon 39 mit MCL. Das Wirk- und Nebenwirkungsprofil von Pirtobrutinib ist bei chinesischen MCL-Patientinnen und Patienten sehr ähnlich wie in der globalen MCT-Population der BRUIN-Studie. Die Rekrutierung ist abgeschlossen und die Studie ist aktiv. Das Studienende ist für Dezember 2025 geplant.

Referenzen

1. **Cohen J, Roeker L, Cheah C, Eyre T, Patel K, Woyach J, et al.** P1112: Patient-reported outcomes (PRO) among patients with mantle cell lymphoma receiving pirtobrutinib after prior covalent btki: interim pro analysis from the bruin phase 1/2 study. HemaSphere 2023;7(S3):2139-2140.
2. **Eli Lilly and Company.** A study of LOXO-305 in Chinese participants with blood cancer (including lymphoma and chronic leukemia) [online]. NCT04849416. In: ClinicalTrials.gov. Last update: 16.06.2025. [Zugriff: 18.07.2025]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04849416.
3. **Liu Y, Lin N, Yi S, Huang H, Guo Y, Zhang Q, et al.** Pirtobrutinib in Chinese patients with relapsed or refractory B-cell malignancies: a single-arm, open-label, phase 2, multicenter trial. Int J Cancer 2025;156(11):2158-2168.
4. **Loxo Oncology.** Study of BTK inhibitor LOXO-305 versus spproved BTK Inhibitor drugs in patients with mantle cell lymphoma (MCL) [online]. NCT04662255. In: ClinicalTrials.gov. Last update: 28.05.2025. [Zugriff: 18.07.2025]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662255.
5. **Loxo Oncology.** A study of oral LOXO-305 in patients with previously treated CLL/SLL or NHL [online]. NCT03740529. In: ClinicalTrials.gov. Last update: 18.07.2022. [Zugriff: 18.07.2025]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529.
6. **Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al.** Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet 2021;397(10277):892-901.
7. **Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al.** Pirtobrutinib in covalent bruton tyrosine kinase inhibitor pretreated mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2023;41(24):3988-3997.

Studienregisterrecherchen

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library, Issue 07 of 12, July 2025) am 10.07.2025

URL: https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager

Suchoberfläche: Advanced Search

#	Suchfrage
1	[mh "Lymphoma, Mantle-Cell"]
2	((mantle NEXT cell) AND lymphom*):ti,ab,kw
3	Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LY 3527727 OR RXC-005
4	(#1 OR #2) AND #3

ClinicalTrials.gov der U.S. National Library of Medicine am 11.07.2025

URL: https://clinicaltrials.gov

Suchoberfläche: *Standard Search*

Suchfrage
Mantle Cell Lymphoma OR MCL | Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LY 3527727 OR RXC-005 OR jaypirca | Phase: 2, 3, 4, Not applicable | Interventional studies

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO am 11.07.2025

URL: https://trialsearch.who.int/Default.aspx

Suchoberfläche: *Basic Search*

Suchfrage
Mantle Cell Lymphoma OR MCL | Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LY 3527727 OR RXC-005 OR jaypirca | Phase: 2, 3, 4

ISRCTN-Registry von BMC am 14.07.2025

URL: https://www.isrctn.com/

Suchoberfläche: Search

Suchfrage
"Mantle Cell Lymphoma"

Clinical Trials Information System (CTIS) der EU 11.07.2025, version 2.2.0

URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Suchoberfläche: *Basic Criteria*

Suchfrage
Contain all of these terms: mantle cell lymphoma
Contain any of these terms: Pirtobrutinib, LOXO-305, LY 3527727, RXC-005, jaypirca

EU Clinical Trials Register (EU CTR) der EU (Archiv) 11.07.2025

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

Suchoberfläche: Search

Suchfrage
"Mantle Cell Lymphoma" AND (Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LY 3527727 OR RXC-005 OR jaypirca)

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 11.07.2025

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

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchfrage
"mantle cell lymphom*" "mantle cell lymphoma" Pirtobrutinib LOXO-305 LY3527727