



Zusammenfassende Dokumentation

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

Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-
transduzierte CD3-positive Zellen) (rezidiertes oder
refraktäres Mantelzelllymphom)

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

| | | |
|-------------|---|-----------|
| A. | Beschreibung des Verfahrensablaufs | 3 |
| B. | Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen | 4 |
| C. | Verfahren zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen | 5 |
| 1. | Konzept des IQWiG..... | 5 |
| 2. | Dokumentation des Beteiligungsverfahrens an der Konzepterstellung..... | 5 |
| 2.1. | Unterlagen des Beteiligungsverfahrens..... | 7 |
| 2.2. | Übersicht der Beteiligungen..... | 14 |
| 2.3. | Wortprotokoll des Fachaustausches | 17 |
| 2.4. | Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich) | 38 |
| D. | Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen | 53 |
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 53 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 53 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 65 |
| 4. | Verfahrensablauf..... | 65 |
| 5. | Beschluss..... | 68 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 77 |
| E. | Anhang der Zusammenfassende Dokumentation | 83 |

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

| Sitzung | Datum | Thema / Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|--|
| AG § 35a | 20. Juli 2021 15. September 2021 22. September 2021 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde |
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. September 2021 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 7. Oktober 2021 | Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) |
| / | 31. März 2022 | Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA |
| / | 1. April 2022 | Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF) |
| / | 29. April 2022 | Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen |
| AG §35a | 18. Mai 2022 | Auswertung der schriftlichen Beteiligung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Mai 2022 | Durchführung Fachaustausch |
| AG §35a | 1. Juni 2022 15. Juni 2022 22. Juni 2022 5. Juli 2022 | 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 | 12. Juli 2022 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 21. Juli 2022 | 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 Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen Autoleucl). Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) an der Beratung beteiligt.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 28. September 2021 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 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 Brexucabtagen Autoleucl gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur EForderung 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 31.03.2022 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

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

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

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

| Sachverständige Stellen | Straße | Ort |
|---|------------------------------|-------------------|
| Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) | Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 | 53175 Bonn |
| Paul-Ehrlich-Institut (PEI) | Paul-Ehrlich-Str. 51-59 | 63225 Langen |
| Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) | Birkenstr. 67 | 10559 Berlin |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | Herbert-Lewin-Platz 1 | 10623 Berlin |
| Gilead Sciences GmbH | Fraunhoferstraße 17 | 82152 München |
| Lilly Deutschland GmbH | Werner-Reimers-Straße 2-4 | 61352 Bad Homburg |
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | Mainzer Straße 81 | 65189 Wiesbaden |
| Incyte Biosciences Germany GmbH | Perchtinger Straße 8 | 81379 München |
| BeiGene Germany GmbH | Maximilianstr. 54 | 80538 München |

| Sachverständige Stellen | Straße | Ort |
|---|---------------------------|----------------|
| Janssen-Cilag GmbH | Johnson & Johnson Platz 1 | 41470 Neuss |
| Celgene GmbH | Joseph-Wild-Straße 20 | 81829 München |
| Pfizer Pharma GmbH | Linkstrasse 10 | 10785 Berlin |
| European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Register | Great Maze Pond | London SE1 9RT |
| Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL) | Langenbeckstr. 1 | 55131 Mainz |
| Klinische Krebsregister / Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) | Kuno-Fischer-Strasse 8 | 14057 Berlin |

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Rimma Berenstein
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
DoS/ Rbe

Datum:
1. April 2022

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 der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Brexucabtagene Autoleucl (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Brexucabtagene Autoleucl (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) (Tecartus) zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

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

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an der Konzepterstellung 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

29. April 2022

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

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

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

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „Anwendungsbegleitende Datenerhebung - Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen)“:

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.

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **24. Mai 2022** 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 1. April 2022

Mit freundlichen Grüßen

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 05.05.2022 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Referent/in
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
DoS/ Rbe

Datum:
5. Mai 2022

**Fachaustausch zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V
Brexucabtagene Autoleucl (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms**

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 zur Erstellung des Konzeptes beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

Beteiligungsverfahrens an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):

- Brexucabtagene Autoleucl (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms

einen Fachaustausch anberaunt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 24. Mai 2022
um 10 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist der pharmazeutische Unternehmer für Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen), der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Bitte teilen Sie uns bis zum 13. Mai 2022 per E-Mail (an 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 vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3. Die Offenlegungserklärung muss im Original zum Fachaustausch vorliegen.

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

| Organisation | Beteiligung | Posteingang |
|--|-------------|-------------|
| Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) | nein | -- |
| Paul-Ehrlich-Institut (PEI) | ja | 04.05.2022 |
| Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) vertreten durch Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) | ja | 05.05.2022 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | nein | -- |
| Gilead Sciences GmbH | ja | 28.04.2022 |
| Lilly Deutschland GmbH | ja | 28.04.2022 |
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | ja | 28.04.2022 |
| Incyte Biosciences Germany GmbH | nein | -- |
| BeiGene Germany GmbH | nein | -- |
| Janssen-Cilag GmbH | ja | 28.04.2022 |
| Celgene GmbH (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA) | ja | 29.04.2022 |
| Pfizer Pharma GmbH | ja | 29.04.2022 |
| European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Register | ja | 29.04.2022 |
| Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL) | Ja | 29.04.2022 |
| Klinische Krebsregister / Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) | Ja | 29.04.2022 |

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

| Organisation | Name |
|-----------------------------|--------------------|
| Paul-Ehrlich-Institut (PEI) | Frau Schüßler-Lenz |

| | |
|---|--|
| | Frau Dr. Mosl Herr Dr. Sebe |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), German Lymphoma Alliance e.V. (GLA), Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT) | Herr Prof. Dr. Wörmenn Herr Prof. Dr. Bethge Herr Univ.-Prof. Dr. Heß Herr Prof. Dr. Einsele Herr Prof. Dr. Dreger |
| Gilead Sciences GmbH | Frau Dr. Zeisse Frau Dr. Flach Herr Mattern Herr Dr. Finzsch |
| Lilly Deutschland GmbH | Herr Dr. Zschocke Frau Rämisch |
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | Frau Dr. Sternberg Frau PhD Wolfram |
| Janssen-Cilag GmbH | Frau Schulat Frau Keuchel |
| Celgene GmbH (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA) | Frau Böhm Frau Land |
| Pfizer Pharma GmbH | Herr Dr. Rauchensteiner Herr Leverkus |
| European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Register | Herr Prof. Dr. Dreger |
| Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL) | Frau Dr. Ohler |
| Klinisches Krebsregister / Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) | Frau Prof. Dr. Zeißig |

2.2.3. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Gilead Sciences GmbH | | | | | | |
| Frau Dr. Zeisse | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Frau Dr. Flach | ja | nein | nein | nein | nein | ja |

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Herr Mattern | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Herr Dr. Finzsch | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Frau Dr. Sternberg | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau PhD Wolfram | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Klinisches Krebsregister / Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) | | | | | | |
| Frau Prof. Dr. Zeißig | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Celgene GmbH (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA) | | | | | | |
| Frau Böhm | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau Land | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Wörmann | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Register/ DRST | | | | | | |
| Herr Prof. Dr- Dreger | nein | ja | ja | ja | ja | nein |
| Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL) | | | | | | |
| Frau Dr. Ohler | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)/ Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL) | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Heß | nein | ja | ja | ja | ja | nein |
| Janssen-Cilag GmbH | | | | | | |
| Frau Schulat | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Frau Keuchel | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Lilly Deutschland GmbH | | | | | | |
| Herr Dr. Zschocke | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau Rämisch | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Pfizer Pharma GmbH | | | | | | |
| Herr Dr. Rauchensteiner | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Herr Leverkus | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Paul-Ehrlich-Institut (PEI) - nicht erforderlich (Bundesoberbehörde) | | | | | | |

2.3. Wortprotokoll des Fachaustausches

Fachaustausch

gemäß § 35a Abs. 3b SGB V

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. Mai 2022

von 10:00 Uhr bis 11:19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Zeisse

Frau Dr. Flach

Herr Mattern

Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-ZSZT)**:

Herr Prof. Dr. Bethge

Angemeldeter Teilnehmender für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA) und Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL)**

Herr Prof. Dr. Heß

Angemeldete Teilnehmende für die **Registry of the European Mantle cell lymphoma Network (EMCL)**:

Frau Dr. Ohler

Angemeldete Teilnehmende für das **Klinische Krebsregister/Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V. (ADT)**:

Frau Prof. Dr. Zeißig

Angemeldeter Teilnehmender für die **European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)**:

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldete Teilnehmende für das **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**:

Herr Sebe

Frau Dr. Mosl

Frau Schüssler-Lenz

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

Herr Dr. Zschocke

Frau Rämisch

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

Frau Dr. Sternberg

Frau Wolfram

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Schulat

Frau Keuchel

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

Frau Boehm

Frau Land

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

Herr Dr. Rauchensteiner

Herr Leverkus

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir setzen die Anhörungen fort. Gestern hatten wir eine Reihe von AMNOG-Anhörungen. Heute beginnen wir mit einem Beteiligungsverfahren anwendungsbegleitende Datenerhebung Brexucabtagene Autoleucel. Wir haben hier ein Beteiligungsverfahren eingeleitet und Beteiligungen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, dann vom Paul-Ehrlich-Institut, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie in Kooperation mit der GLA und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, von der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren, von der EBMT und vom Europäischen Register für Stammzelltransplantationen, vom Europäischen Mantelzelllymphomregister, von Bristol-Myers Squibb, Lilly, Janssen-Cilag, AbbVie und von Pfizer Pharma.

Ich muss, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, zunächst die Anwesenheit der gemeldeten Teilnehmer feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Gilead Sciences, müssten Frau Dr. Zeisse, Frau Dr. Flach, Herr Mattern und Herr Dr. Finzsch zugeschaltet sein, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Einsele – Fragezeichen –, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Herr Professor Bethge – auch Fragezeichen –, für die GLA und für EMCL Herr Professor Heß, für EMCL Frau Dr. Ohler, für die ADT Frau Professor Zeißig, für die EBMT Herr Professor Dreger, für das PEI Herr Sebe, Frau Dr. Mosl und Frau Schüssler-Lenz – Fragezeichen –, für Lilly Herr Dr. Zschocke und Frau Rämisch, für AbbVie Frau Dr. Sternberg und Frau Wolfram, für Janssen Frau Schulat und Frau Keuchel, für Celgene, also Bristol-Myers Squibb, Frau Boehm und Frau Land, für Pfizer Herr Rauchensteiner und Herr Leverkus. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Frau Schüssler-Lenz ist da, alles klar. Dann machen wir daran auch einen Haken.

Ich schlage vor, dass wir zunächst dem pU die Möglichkeit geben, kurz seine Vorstellungen, die er in der Beteiligung geäußert hat, darzulegen. Dann würden wir konkret die einzelnen Beteiligten seitens der Bänke mit Fragen konfrontieren. Wir haben die Beteiligungen gelesen, wir haben sie auch schon beraten. Sie brauchen nicht davon auszugehen, dass wir sie nicht kennen. Vor diesem Hintergrund wäre es müßig, sich jetzt alle Beteiligungen vortragen zu lassen; dann sitzen wir heute Nachmittag um 15 Uhr noch da. Der pU ist der Hauptbetroffene, und dem würde ich die Möglichkeit geben, zunächst seine Sicht der Dinge darzustellen. – Wer macht das für Gilead?

Herr Mattern (Gilead Sciences): Herr Professor Hecken, das würde ich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Mattern.

Herr Mattern (Gilead Sciences): Guten Morgen! Vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, uns heute zu Tecartus und zur anwendungsbegleitenden Datenerhebungen auszutauschen. Wir haben am 29. April unsere Stellungnahme dazu eingereicht. Für uns geht es heute im Rahmen dieser Stellungnahme nicht um die operativen Themen, die wir teilweise auch adressiert haben; das sind Dinge, die man wahrscheinlich auf der niedrigeren Arbeitsebene machen kann. Wir haben vor allem drei Aspekte, die für uns heute von sehr großem Interesse sind. Das eine ist die Art und Methodik der Datenerhebung. Wir haben darüber hinaus zu Umfang und Auswertung der Daten ein wichtiges Thema und schließlich zum Verhältnis von EMCL und EBMT.

Vielleicht darf ich kurz zum ersten Thema, Art und Methodik, etwas ausführen: Das Anwendungsgebiet von Tecartus umfasst Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL

nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen. Für diese Patienten mit sehr schlechter Prognose kommt als einzige Therapieoption nur noch eine CAR-T-Zell-Therapie mit Tecartus infrage. Tecartus besitzt somit ein Alleinstellungsmerkmal in der betreffenden Patientenpopulation. Dieser Umstand wird in den entsprechenden nationalen und internationalen Leitlinien reflektiert. Aus Sicht von Gilead ist es so, dass eine Diskrepanz zwischen den als zVT benannten Therapieoptionen und der Anwendung in der klinischen Realität besteht. Sämtliche der als zVT benannten Optionen kommen in den Therapieschemata der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sowie in der klinischen Praxis an früheren Zeitpunkten und für eine breitere Patientenpopulation zum Einsatz.

Aus unserer Sicht ist es daher so, dass das derzeit vorgeschlagene Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht sichergestellt werden kann, weil wir davon ausgehen, dass sich die Patienten in der Anwendungsbegleitung immer für eine Behandlung mit Tecartus entscheiden werden und dass wir die notwendigen Patienten für eine Vergleichsgruppe wahrscheinlich nicht bekommen werden. Vor dem Hintergrund ist es so, dass wir anregen, dem Konzept einer retrospektiven Datenerhebung nahezutreten. Mit der SCHOLAR-2-Studie konnte gezeigt werden, dass eine adäquate Datenerhebung retrospektiv im Rahmen des EMCL-Registers möglich ist, dass das EMCL-Register dafür nicht angepasst werden muss und dass das um eine prospektive Erfassung von Real-World-Daten ergänzt wird.

Für die zentralen Endpunkte des Gesamtüberlebens sind mittels einer Datenerhebung analog zur SCHOLAR-2-Studie die Voraussetzungen gegeben, unter Berücksichtigung von Confoundern, einen unverzerrten Vergleich der neu registrierten Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, und mit den retrospektiv beobachteten Patienten, die andere Therapien erhalten haben, sodass derselben Patientenpopulation aus derselben Datenquelle der Vergleich zugeführt werden kann. Das ist etwas, womit wir gerne in den Austausch treten, wie die Fachgruppe das hier sieht. Ich weiß nicht genau, ob ich die anderen Punkte, die wir hatten, auch schon in den Raum holen soll, oder ob wir das vielleicht erst einmal zur Diskussion stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, bitte komplett vortragen.

Herr Mattern (Gilead Sciences): Okay. – Wir haben des Weiteren einen Punkt zu Umfang und Auswertung der Daten. Das IQWiG trifft bei seiner Konzeption des Umfangs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die Abschätzung der Rekrutierungszeit Annahmen, die aus unserer Sicht nicht realistisch sind. Von einer Gleichverteilung von Tecartus und einer theoretischen Vergleichstherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen einer rein prospektiven Datenerhebung aufgrund des Alleinstellungsmerkmals der Therapie mit Tecartus nicht ausgegangen werden. Die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung im Anwendungsgebiet wird pro Jahr auf 105 bis 150 geschätzt. Zieht man die Untergrenze dieser Spanne heran und geht von einer Verteilung der Patienten in der Studie von 3 : 1 aus, könnte bei Vollerfassung theoretisch eine prospektive Rekrutierung in einem Zeitraum von circa drei bis vier Jahren erfolgen; zuzüglich eines Follow-up von 36 Monaten. Wie zuvor beschrieben, ist es jedoch unklar, ob selbst für eine Behandlungsverteilung von 3 : 1 genügend Patienten in der Vergleichsgruppe eingeschlossen werden können. Wir gehen davon aus, dass sich die Menschen immer dafür entscheiden würden, mit Tecartus behandelt zu werden.

Der dritte Punkt, den wir heute gerne fokussiert betrachten, ist das Verhältnis vom EMCL- zum EBMT-Register. Tecartus wurde unter besonderen Bedingungen von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA zugelassen. Die EMA hat eine prospektive Studie und eine Nachbeobachtung von Patienten der Studie ZUMA-2 zur Bestätigung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL beauftragt. Alle in Europa mit CAR-T behandelten Patienten müssen in das EBMT-Register aufgenommen und die gesammelten Daten der EMA vorgelegt werden. Der dabei anfallende

Aufwand vonseiten des Patienten darf dabei nicht unerwähnt bleiben. Für uns ist vor allem wichtig, sicherzustellen, dass die beiden Register gut zusammenarbeiten können, sodass wir unseren Zulassungsaufgaben und gleichzeitig den Aufgaben des G-BA gerecht werden. Auch dazu freuen wir uns auf den Austausch hier in der Gruppe.

Bei den anderen Punkten aus unserer Stellungnahme, die organisatorischer Natur sind, oder zur Frage der Datenqualität, gehen wir davon aus, dass wir solche Dinge vor allem in Zusammenarbeit mit den Registern, mit dem EMCL direkt klären können, wobei wir vielleicht auch um Hinweise in einem Beschluss zu unseren diversen Fragen verbunden sind. Das Team hier von Gilead ist mit Herrn Professor Heß schon in intensivem Austausch dazu und entwickelt zu den Fragestellungen, die wir aus organisatorischer Sicht sehen, jetzt schon praktische Lösungsansätze. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Mattern, für diese Einführung. – Ich habe das bewusst hintereinander machen lassen, damit wir die Blöcke jetzt strukturiert abarbeiten können, weil Sie, glaube ich, die wesentlichen drei Punkte adressiert haben. Bei der Frage, ob man eine retrospektive Datenerhebung braucht oder andere Therapiealternativen Head-to-Head vergleichen kann, ist die entscheidende Frage: Gibt es geeignete Therapiealternativen, die Patientinnen und Patienten in diesem Therapiestadium überhaupt zur Verfügung stehen? Deshalb meine erste Frage an die Kliniker: Gibt es aus Ihrer Sicht unter Berücksichtigung des bisherigen Versorgungsstandards Personen im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die sowohl Brexucabtagene Autoleucel als auch weitere bestehende Therapiealternativen eine gleichermaßen geeignete Behandlungsalternative darstellen?

Dann – das ist jetzt etwas in die Zukunft gerichtet – haben Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen ausgeführt, dass für die Behandlung des Mantelzellymphoms in naher Zukunft mit weiteren innovativen Arzneimitteln zu rechnen wäre. Können Sie uns vielleicht einige Hinweise geben, welche Arzneimittel hier gemeint sind und welche Änderungen am Therapiealgorithmus sich daraus möglicherweise ergeben könnten, würden, sollten? Das ist, glaube ich, wichtig, um einzuordnen, wie man hier die AbD dem Grunde nach aufsetzen kann.

Wer könnte von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Professor Dreger. Bitte im Chat dann Wortmeldungen, weil ich die Handzeichen nicht alle sehen kann. Ich habe nur zehn Leute auf dem Bildschirm. – Herr Professor Dreger, und dann hat sich Herr Heß, glaube ich, gemeldet, wenn ich das richtig gesehen habe. – Herr Professor Dreger, Herr Professor Heß.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich glaube, Herr Heß und ich werden uns ergänzen. Eingangs möchte ich Herrn Mattern beipflichten, dass es sicher schwer wird, eine Vergleichstherapie auf Augenhöhe zu identifizieren, die sich für retrospektive Analysen bzw. prospektiven Vergleich Stand jetzt eignet. Der bisherige Standard bei solchen Patienten, die doppelt refraktär waren, war, wenn sie dafür geeignet waren, die allogene Stammzelltransplantation. Das ist eine zelluläre Immuntherapie, die sicher effektiv ist, nach den vorliegenden Daten aber nicht ganz so effektiv. Das sind im Wesentlichen retrospektive Vergleiche von Registeranalysen. Prospektive Studien zur allogenen Transplantation beim Mantelzellymphom gibt es auch nicht.

Dazu muss man sagen, dass das Outcome am Ende doch nicht das erreicht, was die CAR-T-Zell-Analysen zu erreichen versprechen. Da liegen wir irgendwie nach zehn Jahren um die 20 Prozent oder so. Aber wir haben zehn Jahre Follow-up; die haben wir bei den CAR-T-Zellen nicht. Hinzu kommt die wesentlich größere Toxizität der allogenen Stammzelltransplantation, sowohl was (akustisch unverständlich) mortality als auch die GvHD-bedingte Morbidität angeht, sodass das immer mit großen Fragezeichen versehen ist und nur für einen kleinen Teil der betroffenen Patienten, die meist alle etwas älter sind, infrage kommt.

Nichtsdestotrotz, denke ich, könnte es Sinn machen – es sind diesbezüglich zwischen EBMT und Gilead Initiativen im Gang –, die ZUMA-2-Daten mit dem zu vergleichen, was im EBMT-Register zur allogenen Stammzelltransplantation vorhanden ist. Das wäre dann aber eher

retrospektiv zu gestalten, weil man prospektiv – so sind die Guidelines der internationalen Fachgesellschaften – den CAR-T-Zellen vor der allogenen Transplantation immer Vorfahrt geben würde. Auch hier könnte man mit Real-World-Daten retrospektiv schauen, wie das aussieht.

Problem bei beiden Ansätzen, wie sie im DRST oder EBMT-Register gesammelt werden, ist allerdings, dass wir tatsächlich nur durchgeführte Therapien erfassen können. Intent to treat, was auch ein wichtiger Faktor ist, weil viele Patienten dann doch Allo- oder CAR-T-Zellen nicht erreichen. Das geht mit diesem Register nicht, und dazu wäre man auf entitätsspezifische Register wie das EMCL angewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Ich kann dem nur zustimmen. Ich glaube, als zweckmäßige Gruppe kommen momentan keine Therapien infrage. Man muss sagen: In der intent to treat würde man Patienten identifizieren, für die die Empfehlung zur CAR-T-Zell-Therapie besteht, die aus welchen Gründen auch immer diese Therapie nicht erreichen und die dann mit einer anderen Behandlung therapiert würden. Das wären tatsächlich Patienten. Wie groß dieser Anteil ist, lässt sich im Moment nicht abschätzen. Es gibt keine verlässlichen Daten zwischen der Empfehlungsrate und der Anzahl der durchgeführten Therapien. Das ist sicherlich etwas, was man in einem prospektiven Modus zusätzlich adressieren können. Peter Dreger hat es ausgeführt. Ich glaube, die Schnittstelle zwischen EBMT- und EMCL-Register ist klar: Vorteil ist die Detailtiefe des EBMT-Registers, Vorteil des Mantelzelllymphomregisters ist die Abbildung der Therapielandschaft und die Erfassung der alternativen Therapien.

Ich stimme zu, dass man eine retrospektive Kohorte auf alle Fälle mitführen sollte. Das wären sicherlich die Argumente an zusätzlichen Therapien, die kommen werden. Es sind sicherlich Kombinationstherapien zu erwähnen. Wir wissen noch nicht das Outcome von Kombinationen, wie zum Beispiel Ibrutinib und Venetoclax, die sehr potent sein könnten. Das Zweite sind die bispezifischen Antikörper, die im Moment sehr vielversprechende Daten zeigen, die ungefähr in der Ansprechrate sind, die man mit CAR-T-Zellen gesehen hat. Allerdings steht das sicherlich noch einige Jahre vor der Zulassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Heß. – Es ist aktuell mit Letzterem jedenfalls nicht zu rechnen. – Dann habe ich eine Frage von Herrn Kaiser, IQWiG. Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte auch zu dem Punkt Art der Datenerhebung kommen, wie Herr Mattern das beschrieben hat, nämlich der Frage, was eigentlich der Vergleich ist. Ich gehe nicht großartig auf den Punkt retrospektive Daten ein, auch nicht auf die SCHOLAR-2-Studie, dazu gab es eine Nutzenbewertung. Diese Daten sind entsprechend bewertet worden, die haben erhebliche Qualitätsprobleme. Wir sollten nicht die Fehler machen, die in der Vergangenheit zu Problemen mit der Interpretation solcher Daten geführt haben und so tun, als ob das kein Problem wäre. Die Bewertung der SCHOLAR-2-Daten hat es gegeben, und die brauchen wir hier nicht zu wiederholen.

Ich gehe auf den Punkt ein, was eigentlich die Fragestellung ist. Ich sage es einmal so: Wenn es keine anderen Therapieoptionen als die CAR-T-Zell-Therapie gibt – keine andere Therapieoption an der Stelle wäre tatsächlich Nichtstun –, dann gibt es keine Fragestellung. Die Frage ist: Werden alle 120 Patienten im Anwendungsgebiet von Brexucabtagene heute in Deutschland mit Brexucabtagene behandelt? Das ist keine Erfindung von uns, auch keine vom G-BA, sondern das ist die Patientenzahl, die Gilead im Dossier zum Brexucabtagene-Verfahren nachvollziehbar hergeleitet hat, und das ist offensichtlich die Zielpopulation. Meine konkrete Frage an die Kliniker ist: Werden derzeit alle 120 Patientinnen und Patienten in dieser Indikation, ausgehend davon, dass das ungefähr die entsprechende Zahl ist, mit einer CAR-T-Zell-Therapie mit Brexucabtagene behandelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer kann, möchte, will dazu etwas sagen? – Bitte schön, Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Man kann nur ein klares Nein aussprechen; denn bei dem, was wir selber über das DRST erfassen können, liegen wir eigentlich ziemlich weit darunter. Das liegt daran, dass das ganze Verfahren jetzt erst anläuft, dass eine gewisse Awareness da ist, dass aber auch Patienten in diesem Setting in einer Weise nicht mehr therapierbar sind, dass man überhaupt Anlauf nimmt, so etwas zu tun, oder dass sich die Patienten während der Vorbereitungsphase doch so verschlechtern, weil die Erkrankung so aggressiv geworden ist, dass es nicht mehr zur CAR-T-Zell-Therapie kommt.

Wie werden diese Patienten grundsätzlich behandelt, oder wie wurden sie bisher behandelt? Man kann nur sagen: unzureichend, weil die Patienten, die publiziert sind – das ist aber auch die eigene Erfahrung –, die ein BTKI-Versagen haben, dann doch nur sehr schlecht auf weitere zielgerichtete Therapien oder gar Chemotherapien ansprechen. Das mediane Überleben solcher Patienten wird in publizierten Studien zwischen drei und neun Monaten berichtet; das ist also desaströs. Letztlich ist das Versuchen und Irrtum, was in dieser Phase mit Agenzien, wie Rituximab, Bendamustin, Bortezomib und an Analoga gemacht wird. Aber was von den Kostenträgern experimentell Off Label gerne genehmigt wird, sind Kombinationen mit Venetoclax plus/minus Ibrutinib, was Herr Heß schon angedeutet hat. Aber da gibt es keinen wirklichen Therapiestandard und schon gar keinen, von dem man sagen kann, der funktioniert tatsächlich. Ich weiß nicht, Georg, ob Du ergänzen möchtest?

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Ich glaube, es ist genauso, wie du gesagt hast – "trial and error" und man versucht, alles einzusetzen. Aber das ist sicherlich nicht systematisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann und danach noch einmal Herrn Kaiser.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch nur zur Ergänzung: Herr Kaiser, ich vermute, die Frage war ein wenig rhetorisch gedacht. Ich weiß, dass Sie Probleme haben, fachspezifische Expertise im Haus heranzuziehen. Deshalb haben wir SCHOLAR anders gewertet als Sie. Trotzdem steht in den Leitlinien, dass es zu diesem Zeitpunkt durchaus eine Reihe von Optionen gibt. Konkret, das wurde gerade kurz erwähnt: Die FDA hat Zanubrutinib inzwischen zugelassen, da wird auch etwas Neues auf uns zukommen, auch für rezidiert refraktäre Mantelzelllymphome. Das heißt, es gibt gute Argumente, gerade in der jetzigen Situation über Tecartus hinauszuschauen und zu schauen, welche anderen Optionen es in der realen Welt gibt. Man darf nicht verschweigen, dass auch dieses CAR-T-Zell-Produkt durchaus mit substanziellen Nebenwirkungen belastet ist. Das heißt, es gibt durchaus klinische Argumente in Vorherschau von Nebenwirkungen, dass nicht jedem dieser Patienten diese Option angeboten werden sollte.

Von unserer Seite aus – ich glaube, das stand in allen Stellungnahmen, die Ihnen vorliegen, Herr Hecken – ist es so, dass wir es grundsätzlich für sinnvoll halten, ein solches hochqualitatives Register anzulegen. Das heißt nicht, dass wir im Vorhinein alle spezifischen Vergleichstherapien festlegen können, sondern das wird die andere Gruppe sein. Das ist dann Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Argumente, die ich gerade aufgeführt habe. Das würde auch dafür sprechen, und das haben wir betont, dass es hilfreich ist, hier ein indikationsbezogenes Register und nicht ausschließlich ein therapiebezogenes Register wie die Stammzelltransplantation einzusetzen. Ich halte es für unbedingt notwendig, dass hier Schnittstellen gemacht werden. Aber ich glaube, der hohe Wert wäre in einem indikationsbezogenen Register zu sehen.

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

Herr Dr. Kaiser: Um die Frage, wer vielleicht Probleme mit fachspezifischer und methodenspezifischer Expertise hat, muss ich mich nicht kümmern, weil die Bewertung der SCHOLAR-2-Studie die Fachberatung Medizin gemacht hat und nicht das IQWiG, wie man

öffentlich verfügbaren Unterlagen entnehmen kann. – Aber ich komme noch mal zum Inhalt zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Herr Wörmann sicherlich kennt und auch richtig zuordnet.

Herr Dr. Kaiser: Ich komme noch einmal zum Inhalt. Herr Dreger, es gibt verschiedene Situationen, die Sie gerade angesprochen haben. Die eine Situation ist: Es ist tatsächlich nicht verfügbar. Es gibt verschiedene Zentren, die das machen, es gibt verschiedene Zentren, die das noch nicht machen. Die Frage ist: Ist es prinzipiell verfügbar? Für die Patientinnen und Patienten, für die das nicht verfügbar ist, ist es potenziell eine Möglichkeit, diese für einen Vergleich heranzuziehen, wenn sie prinzipiell für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet wären?

Der andere Punkt, den Sie gesagt haben, ist: Es gibt welche, bei denen man diese CAR-T-Zell-Therapie nicht in Erwägung ziehen würde. Diese Patientinnen und Patienten sind nicht Gegenstand der Fragestellung. Diese Patientinnen und Patienten würden ein totales Auseinanderdriften der Population machen. Da wäre nichts mehr zu vergleichen, egal, wie Sie versuchen, sie zu adjustieren. Die sind nicht Gegenstand der Fragestellung.

Die dritte Gruppe, die Sie aufgemacht haben, sind diejenigen, für die eigentlich eine CAR-T-Zell-Therapie vorgesehen war, die sie dann aber nicht bekommen, weil vor der CAR-T-Zell-Anwendung Probleme entstehen. Die sind der CAR-T-Zell-Therapie zuzuordnen, weil diejenigen in die Intention-to-treat-Analyse hinein müssen, sonst haben Sie eine große Verzerrung in den Ergebnissen. In den derzeitigen RCTs, die zur CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt werden, zum Beispiel in der zweiten Linie beim B-Zelllymphom, wird das genauso gemacht. Insofern ist meine konkrete Frage dahin gehend, Herr Dreger, und auch an alle anderen: Wie groß ist die Gruppe derjenigen Patientinnen und Patienten, für die man eine CAR-T-Zell-Therapie prinzipiell noch in Erwägung ziehen würde, die sich aber entweder selber dagegen entscheiden oder aber, die aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit – aus welchen Gründen auch immer – keine CAR-T-Zell-Therapie bekommen? Diese eine der drei genannten Gruppen wäre wichtig, herauszufiltern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Herr Kaiser, vielen Dank für die Frage. – Was die Verfügbarkeit angeht, muss man sagen: Das waren Probleme, die wir während der frühen Einführungsphase hatten. Aktuell sind, glaube ich, alle 30 oder 31 Zentren, die CAR-T-Zellen bei Lymphomtherapie anbieten, auch für Tecartus qualifiziert. Das ist eine Zentrumsdichte, die über die Republik einigermaßen gleichmäßig verteilt ist. Insofern ist da die Akzessibilität kein Problem mehr. Das war am Anfang bei der Einführung der Fall. Sie fragten nach den Patienten, die ablehnen, diese Behandlung zu machen. Mir ist bisher keiner untergekommen, weil letztlich die CAR-T-Zell-Therapie die einzige Behandlung ist, die in diesem Stadium, eigentlich sogar grundsätzlich, abgesehen von der allogenen Stammzelltransplantation ein kuratives Potenzial verspricht. Das tun alle anderen Behandlungen, insbesondere nach Versagen von BTKI, in keinem Fall. Insofern ist das aus Patientensicht immer eine eindeutige Entscheidung. Es gibt eigentlich keine Patienten, die das nicht wollen.

Dann bleiben die Patienten, bei denen man die Entscheidung trifft. Sie haben völlig recht, die muss man vom Zeitpunkt der Indikationsstellung, vom Zeitpunkt des Tumorboardbeschlusses, wie Herr Wörmann schon sagte, in ein Indikationsregister einschließen, die dann aber aus den unterschiedlichsten Gründen – Meistens ist es Krankheitsprogress, dann kommen Komplikationen dazwischen. Wir hatten hier einige Patienten, die sich dann COVID eingefangen und darüber Zeit verloren haben und am Ende nicht therapiert werden konnten, weil sich die Erkrankung zu sehr verselbstständigte. Diese Patienten erhalten am Ende keine CAR-T-Zell-Therapie, sind aber letztlich mit zu berücksichtigen, wenn man den globalen Effekt dieser Therapie auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung abschätzen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. – gibt es Ergänzungen dazu von den anderen Klinikern? – Frau Holtkamp eine Frage dazu, dann Frau Müller, auch dazu. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe dazu eine Rückfrage. Herr Dreger, kommen diese Patienten überhaupt alle in den Zentren an?

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Davon gehen wir aus. Die, die hier nicht ankommen, bekommen wir schwer abzuschätzen. Aber wir haben doch viele Anfragen von Zentren, die keine CAR-T-Zell-Therapie anbieten, oder niedergelassenen Fachärzten, die auch keine CAR-T-Zell-Therapie anbieten. Aber dass das nun, ich sage mal, 100 Prozent, 1 : 1 sind, die zu uns durchgestellt werden, darf sicher aus Gründen bezweifelt werden, die ich hier schwerlich weiter ausführen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe dazu noch Herrn Professor Heß, dann Frau Zeißig, auch noch zu Frau Holtkamp, dann Frau Müller und Herrn Kaiser. – Herr Professor Heß.

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): In Ergänzung: Wir wissen nicht 100-prozentig, welcher Anteil ankommt. Ich glaube, in den großen Zentren wird das genau so gehandhabt. Die Zahl, die abgeschätzt worden ist, wird im Moment allerdings nicht erreicht. Von daher muss man davon ausgehen, dass geschätzt circa ein Drittel der Patienten aus den unterschiedlichen Gründen im Moment sicherlich nicht der Therapie zugeführt wird, weil das die Zahlen im Moment noch nicht hergeben.

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

Frau Prof. Dr. Zeißig (ADT): Zu Frau Holtkamp noch einmal: Die klinischen Krebsregister, die landesweit etabliert sind, haben bevölkerungsbezogene Daten zu diesen Patientinnen und Patienten und erfassen zumindest theoretisch damit auch die, die anderweitig therapiert werden bzw. nicht mit der CAR-T-Zell-Therapie erfasst sind oder auch generell Patientinnen und Patienten, die außerhalb der Zentren therapiert werden. Von daher mein Angebot oder meine Idee dazu, dass man die klinischen Krebsregister hier unbedingt an bestimmten Stellen in die Auswertung einbindet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Zeißig. – Jetzt habe ich Frau Müller auch dazu, dann Herrn Kaiser.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu dem, was Herr Kaiser gefragt hat. Für mich ist es noch nicht ganz klar beantwortet. Sie haben ausgeführt, Herr Professor Dreger, dass Patienten teilweise auf eine CAR-T-Zell-Therapie warten, aber wenn sie in der Wartezeit schon zu weit fortgeschritten sind, die CAR-T-Zell-Therapie nicht mehr erreichen. Nach denen hat meiner Auffassung nach Herr Kaiser nicht gefragt, weil die – das wurde schon angesprochen – bei einer Intention-to-treat-Analyse, weil das mit der Entscheidung für die CAR-T-Zell-Therapie und der Wartezeit zusammenhängt, der CAR-T-Zell-Therapie zugeordnet werden. Ich habe es so verstanden, dass die Frage war: Wie viele gibt es denn, die prinzipiell für CAR-T-Zellen infrage kommen, aber nicht nur eine solche nicht erhalten, sondern wo die Entscheidung dagegen fällt?

Wie ich das verstanden habe, war die Kritik fast aller Stellungnehmer, dass sich diese Patienten grundsätzlich von denen unterscheiden würden, bei denen eine Entscheidung für eine CAR-T-Zell-Therapie fällt, weil, wenn die Patienten für Brexucabtagene geeignet sind, dass dann auch die Entscheidung dafür fällt. Das ist die Frage, die für mich noch nicht wirklich beantwortet ist, weil davon abhängig ist, ob wir überhaupt eine prospektive Datenerhebung machen können, die das IQWiG in seinem Bericht präferiert, oder ist es notwendig, auf retrospektive Daten zurückzugreifen, weil diese Patienten nur in der Vergangenheit mit anderen Therapiealternativen behandelt wurden und das heutzutage nicht mehr in einem relevanten Ausmaß erwartet werden kann. Ich hätte gerne von den Klinikern, wenn das möglich ist, eine ungefähre Abschätzung, wie viele Patienten jetzt und auch in der nächsten Zeit – ich meine,

das Register läuft über einige Jahre, es ist immer ein Diskussionspunkt, wie lange man braucht – zu erwarten sind, die für die CAR-T-Zell-Therapie infrage kämen und bei denen sich gegen eine solche entschieden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Heß.

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Danke für die Präzisierung. – Das ist richtig. Grundsätzlich gehe ich davon aus, dass sich in der aktuellen Indikation Zweitlinien-BTK-Versagen von 100 Prozent der Patienten, denen das angeboten wird, 90 Prozent plus dafür entscheiden werden. Von diesen 90 Prozent-plus-Patienten wissen wir nicht ganz exakt, wie viele es zur CAR-T-Zell-Therapie schaffen, aber in der Tat ist davon auszugehen, dass ungefähr 20 bis 30 Prozent der Patienten während des Weges von der Empfehlung und der Entscheidung für eine CAR-T-Zell-Therapie bis zur Durchführung nicht dahin kommen, weil einerseits die Krankheit zu schnell progressiv ist, weil es bei der Stammzellsammlung vielleicht ein Problem gibt, weil infektiöse Komplikationen dazu kommen. Das heißt, ich gehe davon aus, dass von den 100 Prozent circa 20 bis 30 Prozent übrig bleiben, die am Ende nicht die CAR-T-Zell-Therapie erreichen. Das ist der kleinere Anteil. Deshalb halte ich es von Anfang an für zusätzlich sinnvoll, die retrospektiven Daten zu erfassen und für den kleineren Anteil, der nicht zur CAR-T-Zell-Therapie kommt, diese Daten additiv zu verwenden. Die größere Gruppe wird tatsächlich die CAR-T-Zell-Therapie in der genannten Indikation erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Heß. – Um das noch einmal nach der Müllerschen Systematik auseinanderzufieseln: 10 Prozent entscheiden sich aus welchen Gründen auch immer dagegen. Von den verbleibenden 90 Prozent wird es nach der Entscheidung für eine CAR-T-Zell-Therapie bei 20, 25 Prozent zu einem drop out kommen, aus welchen Gründen auch immer. – Okay. Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Noch mal zur Ergänzung. – Frau Müller sprach vor allem die Patienten an, die zwar für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet wären, sie aber nicht erhalten oder die denen aus welchen Gründen auch immer nicht angeboten wird, weil sie vielleicht an Behandlungszentren behandelt werden, in denen man den Stellenwert anders sieht oder eine andere Meinung dazu hat. Diese wären natürlich die interessanteste Vergleichsgruppe. Ich befürchte, dass Patienten, die an solchen Zentren behandelt werden, nicht unbedingt so leicht den Weg in die Register finden. Insofern ist das, glaube ich, keine Lösung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt sehr zurückhaltend und vornehm formuliert, Herr Professor Dreger. – Okay. Jetzt habe ich Frau Müller dazu und dann noch einmal Herrn Dreger.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Sie haben jetzt keine Zahl genannt, Herr Professor Dreger, und das ist Ihre Auffassung. Wenn die anderen Experten das anders sehen, bitte ich jetzt um entsprechende Rückmeldung, dass nur circa 10 Prozent dafür infrage kämen, bei denen sich gegen eine CAR-T-Zell-Therapie entschieden wird. Das sind die, die den unverzerrten Vergleich ermöglichen. Die anderen, die Sie genannt haben, die auf dem Weg verlorengehen, die sind in der Intention-to-treat-Analyse bei der CAR-T-Zell-Therapie. Die Wartezeit gehört zum Risiko einer CAR-T-Zell-Therapie. Von Herrn Professor Dreger habe ich gehört, dass auch von diesen ein Teil – das war sehr vorsichtig formuliert – nicht für ein Register zur Verfügung stehen würde, weil die möglicherweise deshalb keine CAR-T-Zellen bekommen, weil sie an Zentren behandelt werden, an denen das nicht favorisiert wird, nicht üblich ist und die sich dann vielleicht eher nicht an einer Registererhebung beteiligen werden. Habe ich das so richtig verstanden, also, 10 Prozent minus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreger, Sie hatten sich noch einmal auf die vornehme Formulierung gemeldet. – Herr Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Die Meldung war ein Versehen. Aber da Frau Müller diese 10 Prozent jetzt noch einmal ansprach, die es vielleicht angeboten bekommen und dann doch nicht wollen: Die Dunkelziffer von Patienten, die das eigentlich angeboten bekommen sollten,

es aber am Ende doch nicht angeboten bekommen, ist sehr schwer abzuschätzen. Aber da wir insgesamt – das sind nur die tatsächlich durchgeführten Therapien im DRST, was der deutsche Arm der EBMT ist – bisher nur bestenfalls die Hälfte der 120 von der Firma veranschlagten – ich nehme an, das ist pro Jahr – Therapien überhaupt gesehen haben, muss der Anteil vielleicht doch etwas größer sein.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht, Frau Müller, ganz präzise: Nein, wir haben keine Staatsmedizin in dem Sinne, dass jeder mit einem Mantelzelllymphom am Anfang erfasst und dann verpflichtend nachverfolgt wird. Ich glaube, wir haben in Deutschland durchaus mit den CAR-T-Zellen schon am Anfang versucht, die insgesamt gute Struktur der Lymphomstudien fortzusetzen und darauf bestanden, dass wir in Deutschland versuchen, regional einen guten Zugang zu CAR-T-Zellen zu schaffen. Sie haben das sehr unterstützt, dass es in der Zwischenzeit 30 CAR-T-Zell-Zentren sind, durchaus anders als in anderen Ländern, in denen es ein zentralisierteres Gesundheitssystem gibt. Klar müssen wir auch heute wahrnehmen, dass wir eine sehr diverse Population in der Bevölkerung haben, die vielleicht manchmal andere Ansichten hat. Aber die Zahlen, die Herr Dreger sagt, können wir mit aller Vorsicht gut nachvollziehen. Dass wir durchaus auch mit Zahlen seitens der pharmazeutischen Industrie, allerdings aller pharmazeutischen Unternehmer, die CAR-T-Zellen herstellen, konfrontiert werden, die sagen, wir sollten mehr mit CAR-T-Zellen behandeln, liegt vielleicht etwas in der Natur der Aufgabe, mit der diese Personen an uns herantreten. Das heißt nicht per se, dass die Zahlen auch exakt so sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Frau Professor Zeißenig, dann Herrn Kaiser und Frau Behring.

Frau Prof. Dr. Zeißenig (ADT): Noch einmal zu der Debatte der Patientinnen und Patienten, die nicht mit CAR-T-Zell-Therapie behandelt werden: Ich möchte noch einmal dafür werben, dass wir die Daten der klinischen Krebsregister in Deutschland nutzen; denn wir haben eine Vollständigkeit von über 90 Prozent. Wir erfassen in Deutschland die entsprechende Patientengruppe, denke ich, mit hoher Vollständigkeit, die das Mantelzelllymphom haben. Wir haben noch keine sehr hohe Vollständigkeit bei der Therapieerfassung, aber das ist stetig am Wachsen. Wenn wir hier über prospektive Erhebungen reden, dann möchte ich unbedingt dafür werben, dass man diese Daten mit einbezieht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Zeißenig. – Herr Kaiser, dann Frau Behring.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei Fragen, die ich gerne in dem Zusammenhang, den wir die ganze Zeit diskutieren, noch einmal ansprechen möchte. Die eine Frage ist die Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie. Das ist eine individuelle Beurteilung, die in einer entsprechenden Entscheidung innerhalb des Tumorboards mündet. Die Frage ist: Inwieweit lässt sich das operationalisieren? Sicherlich nicht bis ins letzte Detail; das ist mir bewusst. Aber gibt es bestimmte Punkte, die man operationalisieren kann? Denn das ist zwingende Voraussetzung, um eine entsprechende Vergleichsgruppe bilden zu können, die mit einer anderen Therapie behandelt wurde, unabhängig davon, ob man das prospektiv oder retrospektiv macht. Das heißt, diese Informationen benötigt man, und die müsste man dann auch auf den entsprechenden Datensatz anwenden; das ist der erste Punkt. Der Vorteil bei einer prospektiven Datenerhebung ist, dass man das entsprechend definieren und dokumentieren kann.

Die zweite Frage, die ich habe, ist: Das EMCL ist, wie der erste Buchstabe sagt, ein europäisch angelegtes Register. Herr Dreger, Sie haben beschrieben, dass es in anderen Ländern durchaus anders ist, welche Möglichkeiten mit der CAR-T-Zell-Therapie bestehen. Meine konkrete Frage ist: Gibt es innerhalb des Verbundes des EMCL Länder, in denen man davon ausgehen kann, dass entweder durch eine verzögerte, gestufte, noch nicht vorhandene Einführung der CAR-T-Zell-Therapie bei weitgehend vergleichbarem sonstigen Versorgungsstandard – das ist eine

wichtige Bedingung – eine Gruppe von Patientinnen und Patienten prospektiv dokumentiert werden könnte, die dann als Vergleichskohorte dient? Denn das ist auch eine Option. Man sieht das zum Beispiel bei – – Wenn man sonst Gesundheitsinterventionen beurteilt, ist auch eine Option, dass man zum Beispiel gestufte Einführungen macht, um möglicherweise einen Selektionsbias zu minimieren. Vielleicht gibt es den in dieser konkreten Indikation, wenn man das nicht deutschlandweit, sondern europaweit betrachtet, einfach durch den Sachverhalt, der in den unterschiedlichen Ländern besteht. Ich weiß das nicht; deshalb frage ich Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Dreger und dann Herr Heß; Sie hatten sich beide gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Die letzte Frage kann nur Herr Heß beantworten. Was die Eligibilität der einzelnen Patienten für die CAR-T-Zell-Therapie angeht, was der erste Teil Ihres Kommentars war, muss man leider sagen, auch das ist nicht in Stein gemeißelt, sondern im Fluss. Die Datenlage dazu ist immer noch – – Obwohl wir CAR-T-Zellen nun schon länger machen und zu dieser Frage zumindest teilweise, was die Komorbidität, das Alter angeht, auch andere Produkte oder Indikationen herangezogen werden können, muss man sagen: Es ist immer noch nicht klar, wird es wahrscheinlich auch nie werden, ob es da tatsächlich einen konkreten Alters-Cut-off gibt; wahrscheinlich nicht, sondern man wird die Komorbidität und insbesondere den Performancessatus betrachten müssen. Der Performancessatus, denke ich, ist schon ein ziemlich gut validiertes Kriterium, sprich: Patienten, die einen ECOG von > 1 haben, schneiden immer schlechter ab, sodass die sich eigentlich nicht für die CAR-T-Zell-Therapie eignen. Das kann an der Erkrankung selber liegen und durch entsprechende Bridging-Therapien reversibel sein, es kann auch an Komorbiditäten, Alter usw. liegen. Das steht relativ fest.

Aber dann haben wir die Faktoren, die vom Tumor selber herrühren, eine große Tumormasse, eine hohe Tumoraktivität. Am Ende könnten auch die Ergebnisse konterkarieren oder letztlich doch ein wesentlich schlechteres Outcome zur Folge haben. Die Fallzahl aus ZUMA-2 ist zu klein, um sagen zu können, das funktioniert bei allen gleich gut, oder es funktioniert bei bestimmten genetischen oder biologisch definierten Mantelzellsubpopulationen nicht gut. Es gibt erste Real-World-Analysen, aber auch das sind letztlich nur drei Dutzend Patienten mit hohen Konfidenzintervallen. Dazu ist die Datenlage noch zu schlecht. Prospektiv könnte man im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfassen, welche Patienten sich eignen und welche nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Kurze Nachfrage, Herr Dreger, damit ich das auch richtig verstehe: Hat man hier die Zeit angesichts des Verlaufs der Erkrankung, um durch Bridging-Therapien Maßnahmen ins Werk zu setzen, die tumorspezifische ECOG-Bedingungen verbessern können? Darüber haben wir gestern, Herr Wörmann, bei einer anderen Anhörung gesprochen, und wir haben eben gesagt, dass es hier doch sehr zeitkritische Komponenten sind. Da brauchen wir doch einige Zeit, um den ECOG jetzt von 2 auf 1 zu bringen oder so etwas. Also einfach nur, damit ich es verstehe. Ich habe nur Jura studiert, deshalb muss ich versuchen, mich in medizinische Sachverhalte nach besten Kräften einzuarbeiten.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Na ja, wenn der ECOG irgendwie durch einen unmittelbaren Tumoreffekt, also Tumor infiltriert die Wirbelsäule, drückt auf die Cauda, der Patient hat Schmerzen oder vielleicht sogar neurologische Ausfälle, und es gelingt dann zum Beispiel durch Bestrahlung, diese lokalisierte Problematik des Tumors kurzfristig in den Griff zu bekommen, was aber leider längst nicht immer klappt, dann kann man den ECOG dadurch verbessern, die Voraussetzungen insgesamt verbessern. Es ist also immer sehr individuell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Heß.

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Ich stimme dem zu, ECOG, Alter als relativer Parameter und eine kontrollierte Tumorsituation sind sicherlich die Parameter, die am ehesten für eine Operationalisierung taugen. Der Aspekt der europäischen Versorgungssituation: Es ist in der Tat so, dass das Versorgungsangebot europäisch ungleich ist. Es gibt Länder, in denen die Verfügbarkeit deutlich geringer oder noch gar nicht vorhanden ist, Länder, die aktiv im Register sind, sind zum Beispiel Spanien und Portugal, wo sich die Situation komplett anders darstellt. Das heißt, die haben aktuell noch die Situation, dass wir hier vergleichbare Patienten identifizieren können dürften. Das wird sich über die Zeit wahrscheinlich anpassen; das ist so. Aber tatsächlich sind wir sicherlich, was die Versorgungsbreite betrifft, in Deutschland in der Situation, wo wir es einem höheren Prozentsatz aller Patienten anbieten können als das in anderen Ländern der Fall ist. Hier gibt es in der Tat eine Chance. Es gibt eine Kooperationsvereinbarung, dass solche Daten gegeneinander verglichen werden, das heißt, rechtlich bietet das EMCL-Register diese Chance auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser dazu, dann Frau Behring.

Herr Dr. Kaiser: Herr Heß, deshalb die ganz konkrete Nachfrage: Kann ich das so verstehen, dass mit einer kurzfristigen intensiven Investition in den Aufbau weiterer Zentren, Dokumentation etc. in das EMCL-Register dann eine solche prospektive Datenerhebung unter Verwendung der europäischen Zentren aus Ihrer Sicht gelingen könnte?

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Ja, ich glaube tatsächlich, dass es große europäische Zentren gibt, die im Moment noch nicht CARs in dem Ausmaß zur Verfügung haben. Das wäre sicherlich für die nächsten zwei, drei Jahre ein Window of Opportunity.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger dazu noch mal.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Ich ziehe zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Behring. Danach müssten wir noch kurz zum Umfang der Datenerhebung und zu den Registern kommen. – Bitte schön, Frau Behring.

Frau Dr. Behring: In diese Richtung geht meine Frage jetzt. Sie geht auf einen Themenkomplex zurück, den Frau Zeißig ansprach. Sie haben gesagt, dass die Datenerfassung in den Krebsregistern vollzählig oder annähernd vollzählig ist, nur bei der Therapieerfassung gibt es noch Lücken. Nun ist die frühe Nutzenbewertung ein Vergleich von verschiedenen Therapien. Deshalb ist es besonders wichtig für uns, auch verschiedene Therapien zu haben. Für mich ist jetzt die Frage, insbesondere an die Registerbetreiber: Wie erfolgt derzeit ein Datenaustausch? Ist es möglich, dass man diese Daten irgendwie austauscht oder verbindet? Gibt es schon Kooperationen, oder ist tatsächlich alles doppelt zur erfassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Behring. – Frau Zeißig hat sich als Erstes gemeldet.

Frau Prof. Dr. Zeißig (ADT): Ich denke, es gibt verschiedene Ebenen. Innerhalb der klinischen Krebsregister in Deutschland gibt es einen registerübergreifenden Datenaustausch vom Wohnort zum Behandlungsort des Patienten; das ist bereits etabliert. Ansonsten ist es, denke ich, perspektivisch so, dass die Krebsregisterdaten – das ist vom BMG mit dem neuen Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten so vorgesehen – mit anderen Datenquellen verlinkt werden sollen. Von daher, denke ich, ist das das, was ich hier gerne einbringen und anregen möchte, dass wir versuchen, ein Daten-Linkage zu machen, wo es sinnvoll ist, auch vielleicht mit Follow-up-Daten, die in den klinischen Landeskrebsregistern aus mehreren Quellen sehr vollzählig und valide erhoben werden, dass wir das zusammenbringen. Ich biete mich gerne an, das zu unterstützen, vielleicht auch mit einem Pilotprojekt, wie auch immer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Behring, ist die Frage beantwortet? – Ja. Jetzt Herr Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Ich will das gerne noch mal kommentieren. – Ich finde, die klinischen Krebsregister haben den großen Vorteil der Vollständigkeit der Erfassung der

Patienten. Von daher ist es sehr hilfreich. Ich stimme der Vollständigkeit der Therapieerfassung nicht ganz zu. Die ist eines der Argumente gewesen, warum wir noch mal ein unabhängiges Register generiert haben, weil wir dort erhebliche Lücken sehen. Die sind aus meiner Sicht nicht geschlossen. Eine Kooperation – das haben wir auch an anderer Stelle schon besprochen – wäre extrem sinnvoll, um die grunderfassten Daten in einem Register weiter zu verfeinern. Das wäre aus meiner Sicht das Charmanteste.

Das Zweite ist: Zwischen DRST/EBMT- und EMCL-Register haben Herr Dreger und ich in den letzten Monaten schon federführend ein kooperatives Modell entwickelt, wie wir über Daten im Austausch sprechen. Es wird sicherlich so sein, dass die Register keine formale Schnittstelle haben, wo das einfach hin und her zu transportieren ist. Das ist auch datenschutzrechtlich nicht unkompliziert. Aber wir haben im Prinzip eine gemeinsame Matrix, wo wir die vorhandenen Daten aus dem einen Register in das andere übernehmen können, ohne eine Doppeldokumentation zu machen. Beide Register haben aber auch spezifische Informationen, also prozedurspezifisch, im EBMT/DRST-Register und insbesondere krankheits- und weitere therapielinien-spezifische Informationen, die sich dann insbesondere im EMCL-Register finden. Eine 100-prozentige Redundanzvermeidung wird nicht gelingen, aber ich glaube, wir sind auf einem guten Weg, ein Austauschformat definiert zu haben, das das weitgehend ermöglicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Frau Teupen und dann Herr Kaiser.

Frau Teupen: Vielleicht noch ergänzend dazu: Sie haben schon gesagt, Herr Professor Heß, dass das durchaus nicht ganz unproblematisch ist. Wir haben aus anderen Bereichen der Qualitätssicherung auch das Problem, dass es noch ein wenig stockt, auch, wie man die Daten verwenden kann. Aber können Sie ein Zeitfenster sagen, wann man realistisch damit rechnen könnte? Also, wir beraten es hier im Hause auch relativ lange, und mit Unterstützung des BMG werden wir dann solche Daten erfassen können? Die Frage geht an Frau Zeißig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zeißig.

Frau Prof. Dr. Zeißig (ADT): Ich kann kein Datum festlegen, zu dem das gelingen wird. Aber wir sehen jetzt schon, dass in der Etablierungsphase von Jahr zu Jahr die Daten vollständiger und vollzähliger werden, aber ein Datum – ich bitte Sie, mir das nachzusehen –, kann ich Ihnen leider nicht nennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Frau Zeißig, Sie wissen, ich bin an den Krebsregistern sehr interessiert; wir treffen uns in verschiedenen Konstellationen im nationalen Krebsplan, in der Arbeitsgruppe, mit PROs etc. Sie haben eben das Wort „Pilotprojekt“ erwähnt. Ich meine, das ist hier nicht Gegenstand, ein Pilotprojekt zu machen und man braucht anwendungsbegleitende Datenerhebung. Wir haben in unserem Bericht geschrieben: Aufgrund des Krebsregisterdatenzusammenführungsgesetzes kann man langfristig etwas erwarten. Sie haben den Punkt der Datenzusammenführung angesprochen. Natürlich ist es hilfreich, wenn man insgesamt mit einem Data-Linkage wichtige Informationen aus den Krebsregistern zusammenführen, das überführen oder verwenden kann, zum Beispiel auch innerhalb des EMCL-Registers. Aber das Krebsregister selber hat von seinem Datenumfang – und das ist nun mal gesetzlich vorgegeben durch den Basisdatensatz und hier auch die fehlenden Module im Bereich der Lymphomtherapie – insgesamt unzureichende Informationen.

Ich würde deshalb davor warnen, für diese AbD jetzt zu versuchen, das zu gehen, auch unter dem Hinweis darauf, dass gerade im Bundesgesundheitsblatt eine Publikation von Frau Pigeot erschienen ist, die beschrieben hat, wie der Versuch des Data-Linkage mit Krebsregistern an verschiedenen Landeskrebsregistergesetzen gescheitert ist etc. Wir befinden uns gerade am Anfang der Stufe I, kommen 2025 zur Stufe II der Datenzusammenführung. Ich glaube, für die Krebsregister ist es wichtig, diese beiden Stufen zu gehen und dann darüber nachzudenken, wie das potenziell langfristig in eine solche anwendungsbegleitende Datenerhebung

übergehen kann. Sonst überfrachtet man diese Datenerhebung und kommt dabei leider trotzdem nicht zu Ergebnissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser, zumal eben auch deutlich wurde, dass man jetzt für einen begrenzten Zeitraum möglicherweise noch ein Window of Opportunity hat, um vielleicht doch prospektiv noch was zu schauen. Meine Befürchtung wäre, wenn man auf die Krebsregister bei aller Bedeutung wartet, gibt es die CAR-T-Zellen nicht mehr, weil sie durch ein neueres Produkt überholt sind, und das hier in Rede Stehende ist dann aus dem Unterlagenschutz heraus, was sicherlich den Wert einer Datenerhebung nicht schmälern würde. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Herrn Mattern vom pU.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wurde jetzt diskutiert, dass möglicherweise eine Datenerfassung im europäischen Ausland möglich sei; Spanien wurde genannt. Wie sieht es mit der zukünftigen Verfügbarkeit der CAR-T-Zellen im europäischen Ausland aus? Das würde mich interessieren. Das heißt, ist dieses Window of Opportunity, wie wir es genannt haben, in den nächsten eins, zwei Jahren noch derartig, wie wir das hier vermuten, oder wird ein großflächiger Rollout dieser CAR-T-Zell-Therapien auch im europäischen Ausland in den nächsten eins, zwei, drei Jahren stattfinden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Mattern, Sie waren ohnehin auf dem Zettel.

Herr Mattern (Gilead Sciences): Genau. – Vielen Dank für die Frage. Herr Jantschak, ich wollte das jetzt proaktiv adressieren und auch, dass es in unserem Interesse ist, die Datenbasis so breit wie möglich zu machen und so viele Länder wie möglich einzuschließen, weil man dadurch den Zusatznutzen für Patienten europaweit beurteilen kann. Die Situation in den einzelnen Ländern ist sehr unterschiedlich. In Spanien zum Beispiel gibt es parallel ein Compassionate Use Programm, das läuft. Das verkleinert automatisch zum Beispiel einen Patientenpool. Es gibt weit fortgeschrittene Länder, in denen die Situation zu Deutschland vielleicht gar nicht so unähnlich ist, zumindest was die Anzahl der Zentren angeht. In Deutschland haben wir momentan 30, perspektivisch werden wir in Q III/2022 bis auf 35 ansteigen. Ähnliche Versorgungsstrukturen sehen wir in einem zentralisierten System, auch in Frankreich. Aber die Länder sind wirklich nur extrem schwer vergleichbar. Ich kann jetzt leider nicht für die Gesamtsituation in Europa und alle Länder sprechen, aber die beiden Beispiele zeigen schon: Es gibt Länder, die sich für so etwas eignen würden. Es gibt aber auch sehr viele Länder, die sich derzeit dafür aus unserer Sicht noch nicht eignen.

Insgesamt ist es so, dass Tecartus, dass CAR-T-Zell-Therapien selbstverständlich in allen Ländern in Europa angeboten werden sollen. Das Unternehmen konzentriert sich erst einmal auf die Länder mit den ausgeprägteren Gesundheitssystemen, aber es ist unser Ziel, überall CAR-T zur Verfügung zu stellen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt nur einmal so in die Runde: Wir hätten dann möglicherweise die Hoffnung oder die Erwartung, dass in Spanien oder Portugal in Ermangelung von verfügbaren CAR-T-Zellen Stammzellen transplantiert würden. Ist da das Versorgungslevel vergleichbar? Denn das wäre auch eine Voraussetzung. Also, können die Stammzelltransplantationen genauso gut wie wir, sodass die dort erzielten Outcomes mit solchen, wenn es denn hier noch Versorgungsstandard wäre, verglichen werden könnten? Das entzieht sich meiner Kenntnis, weil ich mich bislang auf das nationale Gesundheitssystem beschränkt habe, und das reicht auch hier beim G-BA. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Das kann ich mit einem glatten Ja beantworten, bin allerdings skeptisch, dass die CAR-T-Zell-Verfügbarkeit in Spanien zum Beispiel tatsächlich über längere Zeit so beschränkt sein wird, dass nicht alle versorgt werden können. Das, glaube ich, persönlich eher nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Boldt: Ich hätte eine Rückfrage an den Hersteller. Ich habe jetzt mitgenommen, dass die Versorgungslage mit CAR-T in Deutschland ganz gut ist, wenn ich Herrn Wörmann richtig verstanden habe, und hätte gern noch mal die Einschätzung des pU dazu, auch wenn ich jetzt gehört habe, dass die Länder schwer vergleichbar sind. Aber wo steht Deutschland? Haben wir eine gute Versorgungslage mit CAR-T oder eher nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mattern, geben Sie uns Ihre subjektive Einschätzung.

Herr Mattern (Gilead Sciences): Ich würde vorschlagen, dass Herr Dr. Finzsch diese Frage beantwortet.

Herr Dr. Finzsch (Gilead Sciences): Wir haben eine sehr gute Versorgungslage, aber die sehen wir auch in den anderen europäischen Ländern. Wie gesagt, wir von Gilead Sciences haben mittlerweile in Deutschland 30 Zentren eröffnet, in Frankreich ist die Zahl ähnlich hoch, und auch in Spanien sind wir weit über 20 Zentren, die eine CAR-T-Zell-Therapie aus unserem Haus anbieten können. Wenn man jetzt auf die kleineren Länder entsprechend der Bevölkerungssituation geht, gibt es dort auch Zentren, nicht in dieser Dichte, aber es gibt Zentren, egal in welche Region, in Süd-, Ost-, Nord- oder Westeuropa man schaut. CAR-T stellen wir flächendeckend zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Der Umfang der Datenerhebung war von Herrn Mattern im Eingangsstatement problematisiert worden. Gibt es dazu Fragen? Wir müssen uns damit selbstverständlich beschäftigen, aber gibt es jetzt noch etwas, das seitens der Bänke oder der PatV außerhalb der internen Diskussionen abgefragt werden soll? – Wenn, dann bitte ich um Wortmeldungen. – Gibt es dazu noch Anmerkungen von den Klinikern? – Das sehe ich nicht. Zu den Registern hatten Sie schon gefragt, Frau Behring. Ich habe das richtig verstanden, EMCL und EBMT, Sie kooperieren, oder Sie haben bestimmte Datensätze abgestimmt, aber datenschutzrechtlich klar definierte Schnittstellen für den Datenaustausch gibt es nicht. Habe ich das richtig verstanden, Herr Professor Heß?

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Eine technische Schnittstelle, die Datenübertragung ermöglicht, haben wir bis jetzt nicht programmiert. Dafür sind es nicht genug Patienten, muss man ehrlich sagen. Der Aufwand hätte dem Ertrag nicht adäquat gegenübergestanden. Das kann man definieren, aber das gibt es im Moment nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wunderbar. – Das hatte ich nämlich noch auf dem Zettel stehen. – Herr Kaiser und dann Frau Teupen.

Herr Dr. Kaiser: Die Datenkooperation zwischen EMCL und EBMT zu ermöglichen, ich glaube, das ist prinzipiell sinnvoll, dass man versucht, so wenig wie möglich Doppelerfassung zu machen. Mir geht es jetzt nicht darum, dass man einen Patienten zweimal zählt, sondern dass man die gleichen Daten zweimal mit Aufwand in Systeme bringt. Das ist etwas, was wir insgesamt in Deutschland, glaube ich, als ein Problem bei diesen versorgungsnahen Daten noch haben.

Der Punkt, den man dabei, glaube ich, beachten muss, ist – und deshalb ist das sehr zu begrüßen, dass ins EMCL-Register dieses Datenfeld der Tumorboardentscheidung aufgenommen worden ist –, dass man nur diejenigen Patientendaten aus dem EBMT-Register verbinden kann, für die auch eine CAR-T-Zell-Therapie oder eine Stammzelltherapie durchgeführt wurde und nicht für diejenigen, für die das gemäß Tumorboardentscheidung vorgesehen war. Die muss man also weiterhin separat in dem EMCL-Register mit der Detailtiefe dokumentieren, sofern sich nicht das EBMT-Register von einem durchgeführten Prozedurenregister hin zu einem geplanten Prozedurenregister entwickeln wird, was ich erst mal nicht glaube; das weiß ich nicht. Der Schritt hin zu einem Indikationsregister hat ganz andere organisatorische Voraussetzungen, wie wir in unserem Bericht geschrieben haben und wie uns Herr Kröger im Gespräch ausführlich berichtet hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (EBMT): Die Reporting Policy oder die Möglichkeit überhaupt, Daten einzugeben, wird sich bei der EBMT insofern kurzfristig verändern, als dass dann Patienten, die einer Apherese unterzogen werden, aber nicht zur CAR-T- oder welche Art auch immer Zelltherapie kommen, registriert werden können. Darüber hinaus ist erst einmal nichts vorgesehen. Die Detailtiefe, die das EBMT-Register insbesondere erfasst, bezieht sich vor allem auf den Verlauf und die Nebenwirkungen der Zelltherapie selber und ist naturgemäß deshalb nur für solche Patienten relevant, die tatsächlich eine Zelltherapie bekommen. Das, was drumherum ist, die Vortherapie, die Nachtherapie, insgesamt das Krankheitsverlaufsumfeld, das wird bei der EBMT ohnehin nicht, ich sage mal, erschöpfend abgefragt. Das wäre der Vorteil des EMCL oder eines entitätsspezifischen Registers.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Jetzt habe ich Frau Teupen und dann Herrn Jantschak. – Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Wir hätten noch eine Frage zu den Endpunkten; das war gerade kurz angesprochen worden. Also, das gilt immer der Lebensqualität, da gab es verschiedene Rückmeldungen der Stellungnehmer, einmal, dass es hochverzerrt ist, andererseits von der DGHO, man kann es auch mit App erfassen, aber auch zu den anderen Morbiditätseindpunkten, ob man die gut vergleichen kann, oder streiten wir dann über das PFS? Dazu hätten wir gern noch eine kurze Auskunft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Heß hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Das sind wesentliche Punkte. Lebensqualität kann man nur prospektiv gut erfassen, das muss man realistisch sagen, das macht keinen Sinn. Das ist eine Herausforderung für Register. Das muss man gut strukturieren, damit man mit den Daten das zeigen kann, was man zeigen will. Es gibt heute Instrumente, die man integrieren könnte, aber definitiv nur in einem prospektiven Modus.

Das Zweite ist die Komorbiditätserfassung. Das ist immer ein dynamisches Feld. Wir haben das im EMCL-Register angepasst, letztendlich auch aus der Motivation der CAR-T-Zell-Therapien heraus, zumindest eine Grunderfassung von Komorbiditäten zu machen, also wesentlichen Organsystemen. Die werden auch zu jeder Therapielinie abgefragt. Das heißt, wir machen das hier. Natürlich kann man die Granularität immer ins Beliebigste steigern. Aber dann endet man irgendwo im Nirgendwo. Von daher, glaube ich, haben wir versucht, einen soliden Datensatz der Herz-, Lungen-, Leber-, Nierenfunktion zu erfassen, der uns einen Hinweis gibt, das einzuschätzen, womit man eine Komorbidität beschreiben kann, ohne das allerletzte Detail allerdings. Das kann ein Register nicht leisten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Teupen, ich glaube, wir stellen in keiner Weise die Lebensqualitätsrelevanz infrage. Aber ich glaube, im vergleichenden Konzept hier wird das nicht ganz einfach sein. Es ist wichtig, wie wir am Anfang die Patienten dokumentieren, die CAR-T-Zell-geeignet sind, aber dann doch nicht mit CAR-T-Zellen behandelt werden. Es wird schwierig, von den dann nicht behandelten Patienten eine Lebensqualitätserfassung einzufordern. Nicht, dass das nicht sinnvoll sei, aber da müssen wir realistisch sein, an welche Grenzen wir dann bei den Patienten stoßen. Ich glaube, wichtig für uns wäre, jetzt gerade das mitzunehmen, was ich zuletzt angesprochen habe, wie wir diese Gruppe der Patienten identifizieren, die keine CAR-T-Zellen bekommen und das entsprechend dokumentieren, von der initialen Erfassung in den Zentren über die Tumorzentrumsbeschlüsse hinaus. Da wäre es, glaube ich, wichtig, wenn Sie das klar formulieren, damit das auch in den Registern so aufgenommen werden kann, dass dahinter keine unterschiedlichen Erwartungen da sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Das ist, glaube ich, wichtig. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich hätte noch eine Frage an Herrn Heß zum EMCL-Register, und zwar interessiert mich, über welche Zeitläufe wir reden. Ist das EMCL-Register dann in der Lage, die Daten, die wir für die AbD benötigen, umfassend zu erfassen, das heißt, die ganzen Confounder? Wir diskutieren über Lebensqualität, Symptomatik, möglicherweise in eingeschränkter Art und Weise und dann auch Nebenwirkungen und das möglicherweise europäisch koordiniert, das heißt, über welche Zeitläufe reden wir?

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

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Danke für die Frage. – Also, grundsätzlich läuft das Register bereits, und das ist ein kontinuierlicher Prozess, der aktiv ist. Selbstverständlich sind nicht alle Module aktiv. Also, Lebensqualität haben wir zurzeit nicht aktiviert; das müsste man machen. Komorbiditätserfassung über alle Linien, das läuft, das läuft auch europäisch aktiv. Von daher: Das ist eine Real-Time-Produktion. Wir können zu jedem Zeitpunkt die Daten bei uns abfragen, die vorhanden sind. Was eine Fallzahlkalkulation betrifft, muss ich Ihnen etwas schuldig bleiben. Da muss man dann schauen, wie viele CAR-T-Zell-Therapien durchgeführt werden. Das ist, glaube ich, in den ersten zwei Jahren noch nicht möglich, solide zu sein. Aber ansonsten sind wir aktiv.

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

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. – Frau Müller, bitte. Das ist dann die letzte Frage, weil wir schon über der Zeit sind. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Okay. Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zu den Endpunkterhebungen, was auch erwähnt wurde: Das IQWiG hält in seinem Rapid Report zur AbD neben den Confoundern feste Erhebungszeitpunkte und eine nahezu Vollzähligkeit des Dokumentationsziels für relevant. Meine Frage ist – das wurde in den Stellungnahmen auch diskutiert –, dass praktisch das Vorschreiben von Erhebungszeitpunkten, das Erheben von Safety-Endpunkten dazu führen würde, dass es sich nicht mehr um eine nicht interventionelle Studie, sondern um eine klinische Studie handelt, dass das praktisch organisatorisch – ich habe den pU so verstanden – nicht seriös machbar wäre. Könnten Sie dazu noch kurz ausführen? Es ergibt sich eine weitere Verzerrung, die Fallzahl wird ... (akustisch unverständlich) weil sie unterschiedliche Erhebungszeitpunkte hat.

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Das ist ein wesentlicher Punkt. Wir können nicht im Protokoll festlegen, die Nebenwirkungen systematisch alle vier Wochen zu erfassen, weil das generiert wird. Es ist aber so, dass der Abweichungseffekt geringer sein dürfte. Patienten mit aktiver Erkrankung werden aufgrund der klinischen Entscheidungen sowieso regelhaft einbestellt. Dann stehen uns auch die Informationen zur Verfügung. Patienten, die asymptomatisch sind und denen es gut geht, werden letztendlich auch seltener einbestellt. Das heißt, ich halte den Verlust an Daten für relativ gering. Insbesondere im Kontext CAR-T-Zell-Therapie kann man davon ausgehen, dass wir relativ vollständig sind, weil es sehr genaue Betreuungsvorgaben über die ersten Monate gibt, sodass wir hier sicherlich eine engmaschigere Datenabbildung im System erreichen können. Das Register in der jetzigen Form erlaubt, zu jedem beliebigen Zeitpunkt einen Datenpunkt zu setzen. Aber ich bleibe auch dabei: Wir können nicht für immer und ewig diese Zeitpunkte definieren und festlegen. Das wäre dann tatsächlich interventionell.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Für CAR-T-Zellen und ich denke auch für die Transplantation ist wahrscheinlich tatsächlich die Datenerhebung, weil die Patienten unter Überwachung sind, besser, aber bei den anderen Optionen, die als mögliche Komparatoren genannt sind, die von Ihnen kritisch diskutiert wurden, die ganzen Chemotherapien und Chemoimmuntherapien

usw., da würde man dann eine systematische Verzerrung haben, weil man gerade bei denen viel weniger Safety-Ereignisse erhebt.

Herr Prof. Dr. Heß (EMCL): Das stimmt nicht, weil die auch aktive Erkrankungen haben und zur Therapie kommen. Das heißt, wir können die erfassen. Sie erfassen nur dann die Nebenwirkungen nicht, wenn der Patient nicht kommt, und das sind nur zwei Gründe: Er ist dauerhaft in der Remission in einer kontrollierten Situation oder er ist verstorben. Das sind schwerkranke Patienten, die kommen regelhaft, auch für eine Alternative. Von daher halte ich einen Verzerrungseffekt für relativ gering.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Weil das insgesamt ein grundsätzlicher Punkt ist: Wir haben den übrigens im Zusammenhang mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen schon mal angesprochen und auch mit den Zulassungsbehörden diskutiert. Ist zum Beispiel die Erhebung der Lebensqualität, die in der Versorgung eigentlich nicht vorgesehen ist, regelmäßig sofort eine interventionelle Studie? Nein, ist es nicht, auch nicht nach den Definitionen bei den Zulassungsbehörden. Solange es keine Vorgabe einer Intervention gibt, braucht man schon sehr viel, um tatsächlich von einer interventionellen Studie zu sprechen und eine Vorgabe einer Intervention, also eine Vorgabe einer CAR-T-Zelle oder Vorgabe einer anderen Therapie gibt es hier nicht.

Das, was Herr Heß beschrieben hat, ist im Grunde genommen das, wie das in manchen Registern dann abgebildet wird, dass gesagt wird: Wir haben regelmäßige Beobachtungszeitpunkte, die sich aus der Versorgung ergeben; und das ist der entscheidende Punkt, diese regelmäßigen Beobachtungszeitpunkte aus der Versorgung im Register abzubilden und nicht, ich sage mal, einmal im Jahr, zu sammeln oder so was. Das ist der wichtige Punkt an der Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Müller, jetzt sind wir klar?

Frau Dr. Müller: Ja, jetzt ist es für mich so weit klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann habe ich keine weiteren Fragen mehr und frage ganz kurz: Herr Mattern, was möchten Sie uns noch mit auf den Weg geben, außer dass wir weise entscheiden? Aber das ist gesetzlich präjudiziert, ist für die Zukunft und selbstverständlich auch meistens für die Vergangenheit sichergestellt, nicht wahr, Herr Wörmann? – Wir werden prospektiv immer besser, Herr Wörmann. – Herr Mattern, bitte.

Herr Mattern (Gilead Sciences): Vielen Dank, dass Sie mir noch die Möglichkeit geben. – Ich denke, zum Thema Umfang und Auswertung der Daten haben wir sehr umfangreich die Argumente gehört, die Unwägbarkeiten, die für eine prospektive Datenerhebung bestehen, und ich denke, alle Argumente sind da, um darauf eine Entscheidung zu treffen. Wir haben auch einen Vorschlag unterbreitet. Wir sind uns der Schwachstellen, die im Nutzenbewertungsverfahren für SCHOLAR aufgetaucht sind, bewusst. Wir glauben dennoch, dass das im Hinblick darauf, wie man den Zusatznutzen in Zukunft besser quantifizieren kann, ein guter Ansatz ist. Wir haben zu Art und Methodik bzw. der Frage, wie viele Patienten es sind, etwas gehört. Die Zahlen liegen insgesamt nicht so weit auseinander. Nach unserer Schätzung und dem, was wir hier im Raum gehört haben, sind die Zahlen nahe beieinander. Es geht einfach um eine Umsetzbarkeit.

Wo wir uns vielleicht gewünscht hätten, mehr darüber zu erfahren, ist das Verhältnis zwischen den Registern und wie wir sicherstellen, dass wir den Auflagen der EMA und des G-BA gleichermaßen gerecht werden können. Da setzen wir auf die Kooperation mit den Registern, dass das dann operativ so umsetzbar ist, dass wir die Zulassung nicht gefährden und die Vorgaben des G-BA erfüllen können. Ich fand es einen sehr spannenden Austausch und kann für den pU sagen: Ganz herzlichen Dank für die rege Beteiligung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mattern. Wir bedanken uns auch. Wie gesagt, wir werden noch sehr intensiv zu diskutieren und zu wägen haben, wie das weitere Vorgehen oder wie die Inhalte sind. Danke an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben; spannend ist es allemal. Das ist ganz klar. Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich verabschiede mich von den Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die uns jetzt verlassen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:19 Uhr

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

-

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Komparator

Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST) / Europäisches Register für Knochenmark- und Stammzelltransplantation (EBMT)

„[...] die im IQWiG-Report vorgestellten, geeigneten Komparatoren sind zum größten Teil in der Erst- und Zweitlinie zum Einsatz gekommen und stellen medizinisch keine ernsthafte Alternative dar.“

Gilead Sciences

„Gilead verweist zunächst darauf, dass die Auflistung der durch den G-BA als geeignet erachteten Komparatoren von der im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA bestimmten zVT abweicht. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch führte der G-BA zusätzlich als geeignete Komparatoren Bendamustin als Monotherapie sowie die Therapieregime PEPC (Prednison, Etoposid, Procarbazin, Cyclophosphamid ± Rituximab), R-HyperCVAD (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason) und Bendamustin + Bortezomib + Rituximab auf. Es besteht Unklarheit darüber, worin sich diese Diskrepanz begründet.

Zudem besteht aus Sicht von Gilead eine generelle Diskrepanz zwischen den durch den G-BA als zVT benannten Therapieoptionen und der Anwendung in der klinischen Realität. Sämtliche der benannten Optionen kommen in den Therapieschemata der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sowie in der klinischen Praxis an früheren Zeitpunkten und für eine breitere Patientenpopulation zum Einsatz als durch das zugelassene Anwendungsgebiet für Brexucabtagen autoleucel definiert ist. [...]

Tritt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Rezidiv nach einer Behandlung mit einem BTK Inhibitor auf, so kommt für die betroffenen Patienten als einzige Therapieoption nur noch eine CAR T Zell Therapie mit Brexucabtagen autoleucel in Frage. [...]

Unabhängig von den beschriebenen Diskrepanzen geht Gilead davon aus, dass im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung keine Einschränkung der Vergleichstherapie anhand der im Konzept des IQWiG aufgelisteten Therapieoptionen vorzunehmen ist. Zum einen sind laut Konzept des IQWiG die genannten Therapien als geeignete Komparatoren „im Rahmen einer klinischen Studie“ zu sehen [4], und somit nicht im Kontext einer Datenerhebung aus dem Versorgungsalltag, in dem Therapiefreiheit für den behandelnden Arzt besteht. Zum anderen ist es die Position von Gilead, dass Patienten aus dem deutschen Versorgungsalltag, die in das Anwendungsgebiet von Brexucabtagen autoleucel fallen und nicht mit Brexucabtagen autoleucel behandelt werden, die durch den G-BA festgelegte zVT

der patientenindividuellen Therapie erfüllen und somit für den Einschluss in eine vergleichende Studie geeignet sind.“

AbbVie Deutschland

„Aus den vom G-BA genannten Therapieoptionen erscheint Ibrutinib mit Blick auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Brexucabtagen autoleucel (nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTKi beinhalten) als Therapieoption fraglich: Ibrutinib stellt aktuell die einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption der BTKi-Wirkstoffklasse dar und ist damit Voraussetzung für die zulassungskonforme Anwendung von Brexucabtagen autoleucel. Ein erneuter Einsatz von Ibrutinib nach Verlust des Ansprechens in einer vorherigen Therapielinie ist unwahrscheinlich. Mit Blick auf die aktuellen Leitlinien und Versorgung lässt sich aus Sicht von AbbVie schließen, dass Ibrutinib eher als frühere Therapieoption im Rezidiv empfohlen wird. Besonders bei Patient*innen mit einer Krankheitsprogression innerhalb der ersten 24 Monate wird Ibrutinib als überlegene Therapieoption gegenüber der Immunchemotherapie benannt.“

Bewertung des G-BA

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur Vergleichstherapie“). Es lag eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) sowie der AkdÄ vor.

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist äußerst limitiert. Neben der Leitlinie der British Society for Haematology (BSH) liegt zudem die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) vor. Aus den vorliegenden Leitlinien geht hervor, dass es für die Therapiesituation des rezidivierten oder refraktären Mantzell-Lymphoms nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen, keinen einheitlichen Behandlungsstandard gibt. Es wird in den Therapieempfehlungen auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche insbesondere das Ansprechen unter den vorangegangenen Therapien sowie den Allgemeinzustand (Alter, Komorbiditäten, Organfunktion) der Patientinnen und Patienten berücksichtigen soll.

Patientinnen und Patienten, welche einen guten Allgemeinzustand aufweisen und in der vorherigen Therapielinie eine lange Remission nach einer (Immun-)Chemotherapie hatten, können erneut mit einer (Immun-)Chemotherapie therapiert werden. Wird nicht mit einer (Immun-)Chemotherapie behandelt, kommen gemäß Leitlinien, der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ sowie der Einschätzung klinischer Experten beispielweise Substanzen wie Lenalidomid, Bortezomib, Temsirolimus als auch unter bestimmten Voraussetzungen eine erneute Behandlung mit Ibrutinib in Betracht. Eine autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation wird primär in der ersten bzw. zweiten Therapielinie

durchgeführt. Für Patientinnen und Patienten, welche bislang keine Stammzelltransplantation erhalten haben, kann diese jedoch auch in der vorliegenden Therapiesituation bei gutem Ansprechen und einem entsprechenden Allgemeinzustand erwogen werden. Wurde zuvor eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt, sollte im Rezidiv bei entsprechender Eignung eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden.

Von den in den Leitlinien genannten Therapieoptionen werden im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- Bendamustin + Rituximab
- Bortezomib ± Rituximab
- Lenalidomid ± Rituximab
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)
- Ibrutinib
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) / R-DHAP (Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin)
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)
- Temsirolimus
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)
- R-Cb (Rituximab + Chlorambucil)

Die Therapieoptionen PEPC, R-HyperCVAD und Bendamustin + Bortezomib + Rituximab werden aufgrund einer Weiterentwicklung im Stand der medizinischen Erkenntnisse, insbesondere aufgrund einer Aktualisierung der vorliegenden Leitlinie der NCCN, nicht als geeignete Komparatoren im Rahmen der patientenindividuellen Therapie erachtet.

Im Anschluss an die Rituximab-haltigen Kombinationstherapien kann ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden.

In der vorliegenden NCCN-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften wird darüber hinaus spezifisch für die Therapiesituation nach Vortherapie mit einer Chemoimmuntherapie und einem BTK-Inhibitor der als Intervention bestimmte Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel bzw. eine CAR-T-Zelltherapie genannt. Da sich die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auf Brexucabtagen Autoleucel als Intervention bezieht, kann Brexucabtagen Autoleucel keinen geeigneten Komparator darstellen.

Die als geeignet aufgeführten Komparatoren sind seitens des pharmazeutischen Unternehmers bei der Festlegung des PICO-Schemas für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu berücksichtigen. Die alleinige Festlegung einer patientenindividuellen Therapie ohne Benennung konkreter Therapieoptionen wird nicht als sachgerecht erachtet. Auch wenn die anwendungsbegleitende Datenerhebung eine nicht-interventionelle Studie darstellt, ist bei der Definition der Fragestellung der Studie eine hinreichende Übertragbarkeit

auf den deutschen Versorgungskontext sicherzustellen. Hierfür sind die auf Basis des deutschen Versorgungskontextes als geeignet erachteten Komparatoren essentiell.

Endpunkte

Gilead Sciences

„Validierte indikationsspezifische Instrumente zur Erhebung von PRO bei Patienten mit MCL gibt es nicht. Insbesondere was die Erfassung der Symptomatik angeht, ist eine ausreichende Sensitivität von generischen Instrumenten infrage zu stellen, da das MCL sehr heterogene Verläufe nimmt und Symptome wie Müdigkeit oder Schmerzen durch die Patienten sehr individuell wahrgenommen werden. [...]

[...] Die Erhebungsfragebögen werden nicht standardmäßig in der klinischen Routine bei geplanten und nicht geplanten Besuchen beim behandelten Arzt erhoben. Gilead weist darauf hin, dass im Falle einer prospektiven vergleichenden Datenerhebung entsprechend der Anforderungen, die im Konzept des IQWiG beschrieben werden, die Einführung zusätzlicher Instrumente mit festen Erhebungszeitpunkten dazu führen, dass sich der Rechtscharakter von einer nicht interventionellen Datenerhebung zu einer klinischen Prüfung im Sinne des § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG ändert. Dies ist mit erheblichen Herausforderungen verbunden, vor allem wenn die Patienten bundesweit in die Erhebung eingeschlossen werden sollen, da dies hinsichtlich Genehmigung und Überwachung der klinischen Prüfung in den Zuständigkeitsbereich verschiedener Landesoberbehörden und Ethikkommission fällt, deren Rückmeldungen konsolidiert werden müssen. [...]

Gilead geht davon aus, dass die Nebenwirkungen bei Patienten, die mit anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien behandelt werden, im Versorgungsalltag selbst innerhalb der Behandlungszentren nicht annähernd so engmaschig überwacht werden, wie bei Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapien erhalten haben. Außerdem unterscheiden sich die Nebenwirkungen der Vergleichstherapien grundlegend von denen der CAR-T-Zelltherapie mit Brexucabtagen autoleucel. [...]

Es kann davon ausgegangen werden, dass lebensbedrohliche Ereignisse sowie solche Ereignisse, die zu bleibenden bzw. schwerwiegenden Schädigungen führe, auch mit einem ungeplanten oder verlängerten Krankenhausaufenthalt einhergehen. Möglicherweise könnte sich demnach über die Krankenhausaufenthalte und Todesfälle jeglicher Ursache auch retrospektiv an die SUE angenähert werden.

Generell geht Gilead davon aus, dass die Erhebung von Daten für einen unverzerrten Vergleich der unerwünschten Ereignisse zwischen Brexucabtagen autoleucel und den Vergleichstherapien schon auf Grund der besonderen Behandlungssituation und engmaschigen, ressourcenbindenden Überwachung nach der Infusion der CAR-T-Zellen in der Versorgungspraxis nur schwer umsetzbar ist, da die Erhebung der Nebenwirkungen bei den Vergleichstherapien ebenfalls ausgeweitet werden müsste.“

Janssen-Cilag

„Im PICO Schema sind vom IQWiG mit Blick auf die Nutzenbewertung bisher für die Mortalität das Gesamtüberleben und für die Morbidität die Symptomatik vorgesehen. Das Therapieziel

bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom ist neben der Verlängerung der Überlebenszeit auch das Erreichen einer Langzeitremission. Daher regt Janssen an, dass im Rahmen einer AbD die Möglichkeit bestehen sollte therapeutisch relevante Parameter von allgemeinem klinischem Interesse einzubeziehen, die ohnehin regelhaft erhoben werden können (zum Beispiel Progress-Ereignisse).“

Bewertung des G-BA

Vor dem Hintergrund der vorliegend stark vortherafierten Patientenpopulation wird der Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten ein hoher Stellenwert beigemessen. Auch seitens der Fachgesellschaften wurde die Erfassung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als relevant erachtet.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass für das Mantelzell-Lymphom keine validierten indikationsspezifischen Messinstrumente vorhanden sind und die Sensitivität generischer Instrumente vor dem Hintergrund des heterogenen Krankheitsverlaufs des Mantelzell-Lymphoms infrage zu stellen sei.

Aus Sicht des G-BA ist eine adäquate und ausreichend sensitive Erfassung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von validierten Messinstrumenten, welche spezifische Aspekte der Erkrankung des Mantelzell-Lymphoms mit hinreichender Annäherung abbilden, realisierbar. Hierbei wäre zu prüfen, inwieweit die Komplexität der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte durch eine Fokussierung auf die wesentlichen Faktoren der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Indikation möglichst gering gehalten werden kann.

Seitens der Registerbetreiber wurde klargestellt, dass die Erfassung patientenberichteter Daten zur Symptomatik und Lebensqualität den nicht-interventionellen Charakter der Datenerhebung nicht verändert und eine Umsetzbarkeit nicht ausgeschlossen ist.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte wird die Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom G-BA als grundsätzlich relevant erachtet.

Im konkret vorliegenden Fall wird jedoch berücksichtigt, dass bislang keines der identifizierten Register ohne umfängliche Anpassungen als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet ist und die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe gegebenenfalls eingeschränkt sind.

Auf Basis der vorliegenden Informationen ist unklar, in welchem Zeitraum die Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dem identifizierten Indikationsregister umgesetzt werden kann. Aufgrund der möglicherweise eingeschränkten Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe und der dadurch notwendigen zeitnahen Anpassung des Indikationsregisters, können sich Limitation im Rahmen der Umsetzbarkeit ergeben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat sich bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans mit den erforderlichen Anpassungen an das identifizierte

indikationsspezifische Register auseinanderzusetzen. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pharmazeutische Unternehmer darzulegen:

- ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an die vorliegenden Anforderungen möglich ist und innerhalb welches Zeitraums dies realisiert werden kann und*
- inwiefern sich der notwendige Zeitraum für die Anpassung auf die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe auswirkt.*

Der G-BA behält sich die Prüfung vor, ob nach Vorlage des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans im Rahmen einer Abwägungsentscheidung im konkret vorliegenden Fall von der Forderung der Erhebung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität Abstand genommen wird, sofern die Anpassung des identifizierten Indikationsregister an diese Anforderung unverhältnismäßig wäre. In diese Abwägungsentscheidung wird auch einbezogen, dass das wesentliche Therapieziel in der vorliegenden weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist.

Gemäß den Ausführungen der klinischen Beteiligten im Fachaustausch wird eine valide Erfassung der Nebenwirkungen auch für die Therapieoptionen des bestimmten Komparators als möglich eingeschätzt. Die vorliegende Patientenpopulation umfasst schwerkranke Personen, welche insbesondere bei aktiver Erkrankung und auftretenden Nebenwirkungen regelhaft in der Behandlungseinrichtung vorstellig werden. Die vorgegebene engmaschige Überwachung der Nebenwirkungen zu Brexucabtagen Autoleucel bezieht sich ausschließlich auf die ersten Wochen nach Infusion und wird daher bezüglich einer Betrachtung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht als Hindernis angesehen. Spezifische Aspekte die bei der Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen aufgrund eines unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils der Intervention und des Komparators möglicherweise zu berücksichtigen sind, können vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans adressiert werden. Insgesamt wird seitens des G-BA eine Erhebung der Nebenwirkungsendpunkte durch die sich aus der Versorgung ergebenden Beobachtungszeitpunkte für die Interventions- und Vergleichsgruppe ohne relevante Verzerrungseffekte, die die Interpretierbarkeit der Daten wesentlich einschränken, als umsetzbar erachtet.

Da eine Einbeziehung retrospektiver Daten in die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen durch den G-BA nicht als geeignet erachtet wird (siehe untenstehende Ausführungen), wird eine retrospektive Annäherung an schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über Krankenhausaufenthalte und Todesfälle jeglicher Ursache nicht als notwendig erachtet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird das Ansprechen bzw. der Progress üblicherweise über die Lugano-Kriterien oder IWG-Responsekriterien erhoben. Diese Kriterien basieren primär auf laborparametrischen, bildgebenden oder hämatologischen Verfahren. Ereignisse

auf Basis von asymptomatischen Befunden werden als nicht unmittelbar patientenrelevant angesehen und daher nicht als Endpunkt in der Fragestellung gemäß des PICO-Schemas berücksichtigt.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V.

„Aus unserer Sicht ist das Fazit, das EMCL-Register (The Registry of the European Mantle Cell Lymphoma Network) mittelfristig als primäre Datenquelle für die AbD auszubauen, nicht zwingend. Auch dort muss der Datensatz erweitert werden um patientenberichtete Endpunkte und potenzielle Confounder, sowie feste Erhebungszeitpunkte eingerichtet werden. Eine Vollzähligkeit der Registrierung ist aus unserer Sicht auf Basis der freiwilligen Meldungen nicht erreichbar. Dagegen ist die Erfassung aller Patienten mit Mantelzelllymphom in den Registern mit gesetzlicher Meldepflicht bereits deutschlandweit flächendeckend mutmaßlich höher als die im EMCL-Register geschätzten 10-15% und die Daten sind umfassend qualitätsgesichert nach internationalen und nationalen Standards u.a. der IARC (International Agency for Research on Cancer), dem ENCR (European Network of Cancer Registries) oder dem Manual der Krebsregistrierung. Darüber hinaus werden ebenfalls der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) - Status als potenzieller Confounder, sowie zusätzlich bereits jetzt unerwünschte Ereignisse systemischer Therapien ab CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad 3 oder höher in den Klinischen Krebsregistern erfasst. [...]“

Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST) / Europäisches Register für Knochenmark- und Stammzelltransplantation (EBMT)

„Aufgrund der derzeit fehlenden realistischen Therapiealternativen in der 3. Linientherapie und den zukünftig zu erwartenden Behandlungsoptionen bei fortgeschrittenen Mantelzelllymphom wird eine prospektive anwendungsbegleitende Datenerhebung zum gegenwärtigen Zeitpunkt kritisch gesehen und eine vergleichende Studie mit Daten aus dem DRST und dem European Mantelzelllymphom Register als erfolgsversprechender angesehen. [...]“

Europäisches Mantelzelllymphom Register (EMCL)

„Grundsätzlich ist die Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Kontext der CAR-T-Zell-Therapie in der vorliegenden Indikation schwierig, da der Einsatz einer nicht-CAR-T-Therapie in der Regel keine aktive Auswahl einer anderen Therapie, sondern eine Ersatzstrategie bei fehlender Eignung für oder dem Scheitern einer CAR-T-Zell-Therapie darstellt. Von daher ist ein später durchgeführter Vergleich immer von einer starken Selektion abhängig und Vergleiche nur eingeschränkt gültig. Die zusätzliche Analyse einer historischen Kontrolle aus der prä-CAR-T-Ära halten wir von daher für inhaltlich sinnvoll. [...]“

Dennoch stellen auch retrospektive Daten ein wertvolles Mittel dar, bei den insgesamt geringen Fallzahlen des Krankheitsbildes die prospektiven Daten abzusichern. Diese Daten

sind im Register bereits vorhanden und können ohne Mehraufwand ergänzend analysiert werden. [...]“

Gilead Sciences

„Es ist die Position von Gilead, dass die erfolgreiche Umsetzung einer prospektiven vergleichenden Datenerhebung in der Zielpopulation von Brexucabtagen autoleucel und im deutschen Versorgungskontext nicht sichergestellt werden kann. [...]

Es ist jedoch davon auszugehen, dass in Zukunft die Mehrheit der Patienten, für die eine Therapie mit Brexucabtagen autoleucel infrage kommt, diese Behandlung auch erhalten wird und somit nicht für eine prospektiv rekrutierte Vergleichsgruppe herangezogen werden können. [...]

Aus Sicht von Gilead beeinflussen die Positionierung von Brexucabtagen autoleucel in den Leitlinien und die Aussagen der Fachgesellschaften auf Basis der ZUMA-2-Ergebnisse den gegenwärtigen Stand der medizinischen Erkenntnisse bereits in einem Maße, dass für die Mehrzahl sorgfältig aufgeklärter Patienten im Anwendungsgebiet von einer deutlichen Präferenz zugunsten einer Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel auszugehen ist. [...]

Die Problematik fehlender Patienten für eine prospektiv rekrutierte Vergleichsgruppe kommt natürlich besonders zum Tragen, wenn, wie ebenfalls vom IQWiG gefordert, durch festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien der Datenerhebung prinzipiell eine Eignung der Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel für alle eingeschlossenen Patienten gegeben sein soll. Alternativ könnten breitete Ein- und Ausschlusskriterien, die eine Eignung der Patienten für bestimmte Therapien nicht berücksichtigen, die Rekrutierung von Patienten insbesondere für eine Vergleichsgruppe erleichtern. Jedoch wäre hierbei eine mangelnde Vergleichbarkeit der Studiengruppen sehr wahrscheinlich, da sich in einer Vergleichsgruppe vor allem Patienten befinden würden, für die eine Therapie mit Brexucabtagen autoleucel nicht geeignet ist. [...]

Entsprechend ist anzunehmen, dass auch unter Patienten, die zwar für eine Therapie mit Brexucabtagen autoleucel geeignet sind, aber aus unterschiedlichen Gründen keine Infusion mit den CAR-T-Zellen erhalten können, kaum Patienten für eine prospektive Rekrutierung in eine Vergleichsgruppe zur Verfügung stehen werden.

Aufgrund der zumindest unsicheren zukünftigen Verteilung der Patienten im Anwendungsgebiet hinsichtlich ihrer Therapie ist somit davon auszugehen, dass für die Behandlung mit der Vergleichstherapie auf verfügbare Daten im Rahmen einer retrospektiven Analyse zurückgegriffen werden muss, um ein ausreichend großes Vergleichskollektiv zu erhalten. [...]

Hierbei ist aus Sicht Gileads zu beachten, dass weitreichende Anpassungen der herangezogenen Datenquelle für eine prospektive Erhebung ggf. mit dem Risiko einhergehen, dass die prospektiv erfassten Informationen nicht mehr mit den zuvor erfassten Patientendaten vergleichbar sind und somit der Vorteil, dass sowohl die prospektiv als auch retrospektiv erhobenen Daten aus derselben Datenquelle stammen, verloren geht.

Es ist die Position von Gilead, dass das EMCL-Register als einziges indikationsspezifisches Register in Deutschland auch ohne Änderungen, wie eine Erweiterung des Datensatzes, als

primären Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Brexucabtagen autoleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet dienen kann. Eine Nutzung des Registers in seiner bestehenden Form ist alleine schon aufgrund der wahrscheinlichen Notwendigkeit eines zum Teil retrospektiven Studiendesigns der Datenerhebung vorgegeben.“

Pfizer Pharma

„Gibt es für die tatsächliche, bisher verbindliche Eingabe in das EBMT/DRST für EMA *post-authorization condition* und G-BA QM Richtlinie, und wiederum freiwilligen Rekrutierung in dem EMCL überhaupt eine realistische Lösung, die Doppeleingaben und administrativen Mehraufwand ohne Konkurrenz unter den Registern vermeidet? [...]

Hierbei stellt sich die Frage, ob bei Verfügbarkeit einer CAR-T Zelltherapie für das Mantelzelllymphom, es überhaupt noch genügend Patienten gibt, die tatsächlich noch mit den bisher verfügbaren Therapien in dieser späten Therapielinie behandelt würden und gleichzeitig noch hinreichend ähnliche Charakteristika aufweisen wie die Brexucabtagen Autoleucel-behandelten Patienten. [...]

Warum setzt man bei der geschilderten, komplexen Umgestaltung von Registern mit vielen Beteiligten - mit fraglicher Aussicht auf Umsetzbarkeit der Rekrutierung von allen Patienten mit der zVT - dann nicht lieber gleich, eine studieninterne Datenerhebung im Sinne einer prospektiven NIS Studie auf? [...]

EBMT/DRST ist bereits als Register für EMA Auflagen als auch G-BA Richtlinien für CAR-T Zelltherapien vorgesehen. Selbst wenn nicht alle möglichen Vergleichstherapien im EBMT/DRST erhoben werden, wäre es aufgrund der bereits bestimmten Endpunkte für MCL (und anderen Tumorentitäten), der Tatsache, dass EBMT/DRST für die EMA *post-authorization*-Auflagen und sogar für die G-BA Richtlinien zu Qualitätsgesicherten Anwendung von ATMP bei „CART-T-Zelltherapien“ bereits genutzt wird, eventuell viel einfacher möglich damit indirekte Vergleiche mit externen Kontrollen aus anderen Datenerhebungen durchzuführen. Damit könnten Doppelerfassungen und administrativer Ressourcenaufwand für Eingabe und Rekrutierung in mehreren Registern vermieden werden. Da das BMG Gutachten zu medizinisch-wissenschaftlichen Registern als auch eine IGES Analyse zur Qualität von Registern in Deutschland derzeit zu dem Fazit kommt, dass die Registerlandschaft und Datenqualität noch sehr heterogen und noch unzureichend ist, sollte nicht dann besser ein annähernd akzeptiertes Register (wenn auch noch nicht vollständig ideal) lieber als Basis dienen, anstatt weitere Register mit der Gefahr von Doppelerfassungen zu schaffen? [...]

BMS

„In prospektiven Registern kann in dem Fall, dass Patienten teilweise in denselben Zeiträumen in denselben Studienzentren eingeschlossen werden, die Möglichkeit eines Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, der dann auftritt, wenn Patienten, die für eine Brexucabtagen autoleucel-Therapie nicht geeignet sind, in den Vergleichsarm eingeschlossen werden. Mit einer historischen Kontrollgruppe, idealerweise aus demselben Register, die die Versorgungssituation vor der Einführung von Brexucabtagen autoleucel widerspiegeln kann, wäre diese Art von Verzerrung nicht gegeben. Aus den oben beschriebenen Gründen erscheint

eine Betrachtung retrospektiver Daten, zumindest zur Einschätzung der Möglichkeit eines Selektionsbias von Relevanz und sollte diskutiert werden.“

Bewertung des G-BA

Wie im Konzept des IQWiG erläutert stellt der Verbund der klinischen Krebsregister keine Datenquelle dar, welche innerhalb eines für die Umsetzung der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen angemessenen Zeitraums an die Anforderungen des G-BA angepasst werden könnte. Derzeit fehlen in den klinischen Krebsregistern Informationen zu relevanten Confoundern in der Indikation Mantelzell-Lymphom, patientenberichtete Endpunkte werden nicht erhoben, Nebenwirkungen werden nicht systematisch gemeldet und eine Abgrenzung der Zulassungspopulation ist auf Basis der erhobenen Daten nur bedingt möglich. Zudem sind derzeit aufgrund länderspezifischer Vorgaben keine einheitlichen Melde- und Erhebungszeitpunkte gegeben.

Das EMCL-Register benötigt zwar auch umfängliche Anpassungen um die Anforderungen an die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erfüllen zu können (u.a. Erhebung weiterer Endpunkte und relevanter Confounder, Implementierung IT-gestützter Prüfungen der Daten und ein Query-System). Hier vertritt der G-BA jedoch die Einschätzung, dass aufgrund der organisatorischen Struktur des EMCL-Registers diese Anpassungen in einem für die Umsetzung der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen angemessenen Zeitraum realisierbar sind.

Unter Berücksichtigung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V zu Brexucabtagen autoleucel und des bisherigen Aufbaus vorhandener Register ist davon auszugehen, dass die retrospektiven Daten erhebliche Mängel unter anderem hinsichtlich der Erfassung von Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen, der Erfassung klinisch relevanter Confounder und der Möglichkeit der Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips aufweisen. Somit wird der Umfang und die Qualität der retrospektiven Daten als nicht geeignet erachtet, um diese in die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen einzubeziehen. Entsprechend kommt für Brexucabtagen autoleucel nur eine prospektive vergleichende Datenerhebung ohne Rückgriff auf retrospektive Daten infrage.

Aufgrund der oben beschriebenen Gesichtspunkte ist aus Sicht des G-BA daher auch eine Verwendung des EMCL-Registers ohne die im IQWiG-Konzept dargelegten notwendigen Anpassungen, anders als vom betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences ausgeführt, nicht sachgerecht. Bezüglich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

Im Fachaustausch wurde diskutiert, dass im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes Personen, welche die Kriterien für eine Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel erfüllen, dieser größtenteils auch zugeführt werden. Seitens der klinischen Sachverständigen wurde ausgeführt, dass etwa 10 % der Personen im deutschen Versorgungskontext sich aktiv gegen eine Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel entscheiden. Brexucabtagen Autoleucel stellt

eine recht neue Behandlungsoption für das Mantelzell-Lymphom dar (Zulassung seit Dezember 2020). Von den klinischen Sachverständigen wurde erläutert, dass in anderen europäischen Ländern mit hinreichender Ähnlichkeit der Versorgungspraxis in der Behandlung des Mantelzell-Lymphoms zu Deutschland, die Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel für geeignete Personen derzeit noch in einem geringeren Umfang zum Einsatz kommt. Aufgrund dieser Gesichtspunkte wird die Rekrutierung einer prospektiven Vergleichsgruppe mit Personen, die die Kriterien für eine Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel erfüllen, als realisierbar angesehen. Hierbei wird auch berücksichtigt, dass mit dem EMCL-Register bereits ein europäisches indikationsspezifisches Register vorliegt, welches an die Anforderungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung angepasst werden kann. Sofern die Rekrutierung einer prospektiven Vergleichsgruppe im Gegensatz zur Interventionsgruppe nur in geringerem Umfang möglich ist, kann das entsprechende Rekrutierungsverhältnis seitens des pharmazeutischen Unternehmers bei der Bestimmung der notwendigen Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung berücksichtigt werden (siehe untenstehende Ausführungen). Bezüglich der Herleitung der Vergleichstherapie wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

Zusammenfassend wird für Brexucabtagen Autoleucel als Studiendesign ein nicht randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber dem als geeignet bestimmten Komparator gefordert. Dieser sollte vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im Indikationsregister EMCL durchgeführt werden.

Wie zuvor beschrieben sind im vorliegenden Fall für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umfängliche Anpassungen des EMCL-Registers erforderlich. Sofern daher eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

Für Behandlungseinrichtungen, die den Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel anwenden, besteht gemäß Anlage I der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie die Verpflichtung personelle und strukturelle Voraussetzungen für den Anschluss an die Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzell-transplantation (PRST) bzw. im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) vorzuhalten und Angaben zu Vortherapien, Nebenwirkungen, Art und Dauer des Ansprechens, Folgetherapien und Gesamtüberleben zu dokumentieren. Zudem müssen gemäß Auflagen der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) alle mit CAR-T-Zellen behandelte Personen im EBMT-Register registriert werden. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertung sollte daher geprüft werden, inwieweit die Daten aus anderen Registern (z.B. EBMT-Register) geeignet sind und in das verwendete indikationsspezifische Register eingebunden werden können.

Im Rahmen des Fachaustausches wurde seitens der Registerbetreiber ausgeführt, dass bereits kooperative Modelle entwickelt werden. Daher sieht der G-BA eine weitgehenden Redundanzvermeidung der Dokumentation in den Registern als umsetzbar an.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

Gilead Sciences

„Das IQWiG trifft bei seiner Konzeption des Umfangs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sowie für die Abschätzung der Rekrutierungszeit Annahmen, die aus Sicht von Gilead unrealistisch sind. Von einer Gleichverteilung von Brexucabtagen autoleucel und einer theoretischen Vergleichstherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen einer rein prospektiven Datenerhebung aufgrund des Alleinstellungsmerkmals der Therapie mit von Brexucabtagen autoleucel nicht ausgegangen werden. Für den Umfang der Datenerhebung bedeutet das, dass deutlich mehr Patienten eingeschlossen werden müssen, als aus der Fallzahlschätzung des IQWiG basierend auf dem Endpunkt Mortalität hervorgeht.

Bei einer hypothetischen Verteilung der Behandlungsgruppen von 2:1 ergibt sich bereits eine Zahl von etwa 120 benötigten Ereignissen, was einem benötigten Stichprobenumfang von etwa 260 Patienten entspricht. Bei einer Verteilung von 3:1 steigt die Anzahl der benötigten Patienten bereits auf etwa 330.

Die Anzahl der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) pro Jahr im Anwendungsgebiet wird auf 105-150 geschätzt. Zieht man die Untergrenze dieser Spanne heran und geht man von einer Verteilung der Patienten in der Studie von 3:1, könnte bei Vollerfassung theoretisch eine prospektive Rekrutierung in einem Zeitraum von ca. 3-4 Jahren erfolgen; wie zuvor beschrieben ist es jedoch unklar, ob selbst für eine Behandlungsverteilung von 3:1 genügend Patienten in der Vergleichsgruppe eingeschlossen werden könnten. Zudem ist in diesen Szenarien nicht berücksichtigt, dass der Anteil der Patienten, die im Versorgungsalltag mit Brexucabtagen autoleucel behandelt werden, im Laufe der Zeit sehr wahrscheinlich zunehmen würde, was den Einschluss von Patienten in eine Vergleichsgruppe, sofern überhaupt möglich, zunehmend erschweren würde.

Weiterhin berücksichtigt das IQWiG bei seiner Abschätzung der benötigten Rekrutierungszeit nicht die im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien geforderte Positivität der in die Datenerhebung eingeschlossenen Patienten. Es ist nicht davon auszugehen, dass für alle inzidenten Patienten in der Zielpopulation eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt. Für einen Teil der Patienten wird von den behandelnden Ärzten auf Basis der Vortherapien bzw. aufgrund von Vorerkrankungen und Komorbiditäten die Behandlung mit CAR-T-Zellen nicht in Betracht gezogen. Entsprechendes würde für eine hypothetische Vergleichstherapie gelten, wobei diese nicht konkret definiert werden kann, da für die Patienten im Anwendungsgebiet keine alternativen Therapieoptionen mehr existieren [...]

Aus der Sicht von Gilead kann aus den beschriebenen Gründen im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung eine nahezu vollzähligen Dokumentation der jedes Jahr inzident werdenden Patienten im Anwendungsgebiet in Deutschland nicht erreicht

werden. Zieht man dabei mit in Betracht, dass aufgrund einer wahrscheinlichen Ungleichverteilung der Patienten in den Behandlungsgruppen deutlich mehr Patienten als vom IQWiG geschätzt in die Studie eingeschlossen werden müssten, ist davon auszugehen, dass für eine prospektive Rekrutierung ein Vielfaches des vom IQWiG geschätzten Rekrutierungszeitraums von 2 Jahren benötigt wird.“

Lilly Deutschland

„Bei der Fallzahlberechnung kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass eine Anzahl von 95 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm notwendig ist, um den Zusatznutzen von Brexucabtagen autoleucel zu quantifizieren. Unter der Voraussetzung, dass die jeweiligen Therapieoptionen (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) annähernd gleichverteilt eingesetzt werden sowie der annähernden Vollzähligkeit des Registers, könnten die für die AbD notwendigen Patientinnen und Patienten in ca. 2 Jahren rekrutiert werden. Unter Berücksichtigung der sehr kleinen Zielpopulation für Tecartus handelt sich hier um eine höchst ambitionierte Vorstellung und die Erreichbarkeit ist infrage zu stellen.“

AbbVie Deutschland

„Die Fallzahlschätzung ist zwar rechnerisch nachvollziehbar, es werden jedoch nicht die Besonderheiten des Therapiegebiets und der Versorgungssituation, das Alter oder den Allgemeinzustand der Patient*innen berücksichtigt. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen haben vor allem die letzten beiden Faktoren jedoch eine zentrale Rolle im Entscheidungsprozess für oder gegen die CAR-T-Zelltherapie. Im Versorgungsalltag sollte somit nur ein Teil der 130 Patient*innen für eine CAR-T-Therapie in Frage kommen.

Daher sollte für die AbD eine entsprechend längere Rekrutierungszeit in Betracht gezogen werden. Und dennoch erfordert das Konzept eine nahezu vollständige Abdeckung aller therapiegeeigneten Patient*innen. Ob dies angesichts der hohen Anforderungen an die Datenerhebung machbar ist, ist fraglich.

Der Konzeptentwurf geht davon aus, dass alle Optionen im Rahmen der zVT und die CAR-T-Zelltherapie in der Versorgungsrealität nahezu gleichermaßen genutzt werden. Unter der Annahme eines individuellen Kriterienkatalogs ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Charakteristika von Patient*innen, die in der Versorgung mit CAR-T behandelt werden, von denen unterscheiden, die beispielsweise mit einer Chemotherapie behandelt werden. Der Vorschlag für die Berechnung der Patientenzahl sollte daher überprüft werden.“

Janssen-Cilag

„Die Ausführungen zur möglichen Dauer und dem Umfang einer durchzuführenden Datenerhebung basieren u.a. auf zwei Annahmen: Einer nahezu Vollzähligkeit der Dokumentation sowie einer annähernden Gleichverteilung der jeweiligen Therapieoptionen (Brexucabtagen Autoleucel bzw. Vergleichstherapie). Mittelfristig eine (nahezu) Vollerhebung aller Patienten in der Zielpopulation in einem Register zu realisieren erscheint fraglich, insbesondere vor dem Hintergrund des aktuellen Dokumentationsziels des EMCL-Registers von 10-15%. Weiterhin ist fraglich ob tatsächlich annähernd die Hälfte aller Patienten in der

Zielpopulation zum Zeitpunkt der Durchführung der AbD mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden wird, sodass eine Gleichverteilung der Behandlungsgruppen erreicht werden könnte. Insgesamt besteht das Risiko, dass die vorzunehmenden Erweiterungen basierend auf den getroffenen Annahmen mittelfristig nicht erreichbar sind, sodass die AbD keine konklusiven Daten liefert und somit ihr Ziel verfehlt.“

BMS

„Die Annahme der Vollzähligkeit der Dokumentation, insbesondere hinsichtlich aller potenzieller Confounder, wird als sehr optimistisch gewertet. Im Fall, dass für einen Patienten Werte bezüglich eines oder mehrerer Confounder fehlen, ist für diesen Patienten kein Propensity Score berechenbar und der Patient kann in der Analyse nicht berücksichtigt werden. Die Fallzahlplanung sollte dies berücksichtigen. Andernfalls sollte der Umgang und die mögliche Ersetzung fehlender Werte für Confounder erörtert werden.

Die für die Fallzahlplanung angenommene Gleichverteilung der Patienten im Brexucabtagen autoleucel- und im Kontrollarm erscheint unrealistisch. Eine davon abweichende Verteilung und die daraus resultierenden Folgerungen für die Fallzahlplanung sollten überdacht werden.“

Bewertung des G-BA

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben eine Fallzahl von ca. 190 Patientinnen und Patienten unter Annahme einer Gleichverteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angenommen.

Sofern die Rekrutierungsmöglichkeiten für den Vergleichsarm eingeschränkt sind, kann seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Fallzahlberechnung auch die Annahme einer anderweitigen Verteilung zwischen Interventions- und Kontrollarm (beispielsweise 2:1) getroffen werden.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese soll im Rahmen der Vorlage der 1. Zwischenanalyse dem G-BA vorgelegt werden. Hierbei soll der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen sowie die verschobene Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG¹ berücksichtigt werden.

Die Erhöhung des Dokumentationsziels mit Annäherung an die Vollzähligkeit stellt eine Anforderung des G-BA an die Anpassungen des EMCL-Registers dar, damit dieses als Primärdatenquelle für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen verwendet werden kann. Sofern eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter

¹ IQWiG Rapid Report A21-130: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen Autoleucel.

Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

-

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen 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 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (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

Der Wirkstoff Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) hat am 14. Dezember 2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15.03.2021.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) für die zugelassene Patientenpopulation;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation

Derzeit liegen für den Wirkstoff Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) nur Daten ohne Vergleich gegenüber bestehenden Therapiealternativen mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von etwa zwei Jahren vor.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorgelegten indirekten Vergleiche waren nicht geeignet Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen sowie die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, für die eine Behandlung mit Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) angezeigt ist.

Mit Beschluss vom 7. Oktober 2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. 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 nach § 50 Absatz 2 und 3 der Verfo durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich 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 gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten interventionellen und nicht-interventionellen Studien zu Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) hat ergeben, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten erhoben werden, da sich die aufgeführten Forderungen ausschließlich auf den Wirkstoff Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) beziehen. Aufgrund dessen stuft der G-BA die von der Zulassungsbehörde

beauftragten Studien als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen Autoleucel) umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantellzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen. 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 gemäß Zulassung definierte Patientenpopulation erheben und auswerten.

Bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Aufgrund der spezifischen Voraussetzungen der Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel gegeben sein müssen, sollen die Kriterien für die Eignung für eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen angewendet werden.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) sind zu berücksichtigen.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren

patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
- zu 1. Neben Brexucabtagen Autoleucel sind explizit für die Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms die Wirkstoffe Ibrutinib, Lenalidomid und Tamsirolimus zugelassen. Das Mantelzell-Lymphom wird den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Zur Therapie der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome zugelassen sind des Weiteren Bendamustin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Trofosfamid, Pixantron, Dexamethason, Prednison, Prednisolon, Vinblastin, Vincristin, Bleomycin, Etoposid, Ifosfamid, Mitoxantron und Methotrexat.
 - zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen die allogene Stammzelltransplantation, autologe Stammzelltransplantation und Strahlentherapie in Betracht.
 - zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V vor:
 - Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)
 - Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016)
 - Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Beschluss vom 5. August 2021)

Zudem liegen folgende Beschlüsse zu Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)- vor:

- 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
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es lag eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) sowie der AkdÄ vor. Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist äußerst limitiert. Neben der Leitlinie der British Society for Haematology (BSH) liegt zudem die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) vor. Aus den vorliegenden Leitlinien geht hervor, dass es für die Therapiesituation des rezidierten oder refraktären Mantzell-

Lymphoms nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen, keinen einheitlichen Behandlungsstandard gibt. Es wird in den Therapieempfehlungen auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche insbesondere das Ansprechen unter den vorangegangenen Therapien sowie den Allgemeinzustand (Alter, Komorbiditäten, Organfunktion) der Patientinnen und Patienten berücksichtigen soll.

Patientinnen und Patienten, welche einen guten Allgemeinzustand aufweisen und in der vorherigen Therapielinie eine lange Remission nach einer (Immun-)Chemotherapie hatten, können erneut mit einer (Immun-)Chemotherapie therapiert werden. Wird nicht mit einer (Immun-)Chemotherapie behandelt, kommen gemäß Leitlinien, der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ sowie der Einschätzung klinischer Experten beispielweise Substanzen wie Lenalidomid, Bortezomib, Temsirolimus als auch unter bestimmten Voraussetzungen eine erneute Behandlung mit Ibrutinib in Betracht. Eine autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation wird primär in der ersten bzw. zweiten Therapielinie durchgeführt. Für Patientinnen und Patienten, welche bislang keine Stammzelltransplantation erhalten haben, kann diese jedoch auch in der vorliegenden Therapiesituation bei gutem Ansprechen und einem entsprechenden Allgemeinzustand erwogen werden. Wurde zuvor eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt, sollte im Rezidiv bei entsprechender Eignung eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. Insgesamt wird somit eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation als geeigneter Komparator für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erachtet.

Einzelne Bestandteile der in Leitlinien empfohlenen Kombinationschemotherapien sind in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen. Hierzu zählen Cisplatin, Bortezomib, Fludarabin und Rituximab. Zudem ist Bortezomib nicht als Monotherapie und Bendamustin und Lenalidomid nur als Monotherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Fludarabin und Rituximab sind im Rahmen der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig.

Von den in den Leitlinien und klinischen Sachverständigen genannten Therapieoptionen werden im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- Bendamustin + Rituximab
- Bortezomib ± Rituximab
- Lenalidomid ± Rituximab
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)

- Ibrutinib
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) / R-DHAP (Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin)
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)
- Temsirolimus
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)
- R-Cb (Rituximab + Chlorambucil)

Im Anschluss an die Rituximab-haltigen Kombinationstherapien kann ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden.

In der vorliegenden NCCN-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ wird darüber hinaus spezifisch für die Therapiesituation nach Vortherapie mit einer Chemoimmuntherapie und einem BTK-Inhibitor der als Intervention bestimmte Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel bzw. eine CAR-T-Zelltherapie genannt. Da sich die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auf Brexucabtagen Autoleucel als Intervention bezieht, kann Brexucabtagen Autoleucel keinen geeigneten Komparator darstellen. Andere CAR-T-Zelltherapien sind für die vorliegende Indikation derzeit nicht zugelassen.

Entsprechend der genannten Ausführungen sollen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für die vorliegend geforderte Patientenpopulation Daten gegenüber einer patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation (SZT), erhoben werden. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als geeignet erachteten Komparatoren sind hierbei zu berücksichtigen.

Outcome

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Fragestellung befinden sich die Patientinnen und Patienten in einer späten Behandlungslinie und weisen eine fortgeschrittene Erkrankung auf. Ein wesentliches Therapieziel ist somit die Verlängerung der Überlebenszeit. Daher ist die Erhebung des Gesamtüberlebens im vorliegenden Anwendungsgebiet essentiell.

Vor dem Hintergrund der vorliegend stark vortherapierten Patientenpopulation wird der Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten ein hoher Stellenwert beigemessen. Auch seitens der Fachgesellschaften wurde die Erfassung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als relevant erachtet.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass für das Mantelzell-Lymphom keine validierten indikationsspezifischen Messinstrumente vorhanden sind und die Sensitivität generischer Instrumente vor dem Hintergrund des heterogenen Krankheitsverlaufs des Mantelzell-Lymphoms infrage zu stellen sei.

Aus Sicht des G-BA ist eine adäquate und ausreichend sensitive Erfassung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von validierten Messinstrumenten, welche spezifische Aspekte der Erkrankung des Mantelzell-Lymphoms mit hinreichender Annäherung abbilden, realisierbar. Hierbei wäre zu prüfen, inwieweit die Komplexität der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte durch eine Fokussierung auf die wesentlichen Faktoren der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Indikation möglichst gering gehalten werden kann.

Seitens der Registerbetreiber wurde klargestellt, dass die Erfassung patientenberichteter Daten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität den nicht-interventionellen Charakter der Datenerhebung nicht verändert und eine Umsetzbarkeit nicht ausgeschlossen ist.

Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte wird die Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom G-BA als grundsätzlich relevant erachtet.

Im konkret vorliegenden Fall wird jedoch berücksichtigt, dass bislang keines der identifizierten Register ohne umfängliche Anpassungen als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet ist und die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe gegebenenfalls eingeschränkt sind.

Auf Basis der vorliegenden Informationen ist unklar, in welchem Zeitraum die Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dem identifizierten Indikationsregister umgesetzt werden kann. Aufgrund der möglicherweise eingeschränkten Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe und der dadurch notwendigen zeitnahen Anpassung des Indikationsregisters können sich Limitation im Rahmen der Umsetzbarkeit ergeben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat sich bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans mit den erforderlichen Anpassungen an das identifizierte indikationsspezifische Register auseinanderzusetzen. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pharmazeutische Unternehmer darzulegen:

- ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an diese Anforderung möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann und
- inwiefern sich der notwendige Zeitraum für die Anpassung auf die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe auswirkt.

Der G-BA behält sich die Prüfung vor, ob nach Vorlage des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans im Rahmen einer Abwägungsentscheidung im konkret vorliegenden Fall von der Forderung der Erhebung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Abstand genommen wird, sofern die Anpassung

des identifizierten Indikationsregister an diese Anforderung unverhältnismäßig wäre. In diese Abwägungsentscheidung wird auch einbezogen, dass das wesentliche Therapieziel in der vorliegenden weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), der schweren unerwünschten Ereignisse und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erhoben werden. Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse erfasst werden. Die spezifischen UEs sollten sowohl Brexucabtagen autoleucel als auch die Vergleichstherapien adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

In seiner schriftlichen Beteiligung erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass die Nebenwirkungen der Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel einer viel engmaschigeren Überwachung unterliegen als die anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet und somit ein unverzerrter Vergleich nicht umsetzbar sei. Gemäß den Ausführungen der klinischen Beteiligten im Fachaustausch wird eine valide Erfassung der Nebenwirkungen auch für die Therapieoptionen des bestimmten Komparators als möglich eingeschätzt. Die vorliegende Patientenpopulation umfasst schwerkranke Personen, welche insbesondere bei aktiver Erkrankung und auftretenden Nebenwirkungen regelhaft in der Behandlungseinrichtung vorstellig werden. Die vorgegebene engmaschige Überwachung der Nebenwirkungen zu Brexucabtagen Autoleucel bezieht sich ausschließlich auf die ersten Wochen nach Infusion und wird daher bezüglich einer Betrachtung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht als Hindernis angesehen. Spezifische Aspekte, die bei der Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen aufgrund eines unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils der Intervention und des Komparators möglicherweise zu berücksichtigen sind, können vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans adressiert werden. Insgesamt wird seitens des G-BA eine Erhebung der Nebenwirkungsendpunkte durch die sich aus der Versorgung ergebenden Beobachtungszeitpunkte für die Interventions- und Vergleichsgruppe ohne relevante Verzerrungseffekte, die die Interpretierbarkeit der Daten wesentlich einschränken, als umsetzbar erachtet.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

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

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für 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 ist bislang keines der identifizierten Register ohne umfängliche Anpassungen als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet. Mittelfristig kann das europäische indikationsspezifische EMCL-Register eine geeignete primäre Datenquelle darstellen. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes¹ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Erhebliche Steigerung des Dokumentationsziels mit Annäherung an die Vollzähligkeit
- Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Implementierung der Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Systematische Identifikation relevanter Confounder und Erweiterung des Datensatzes um bislang nicht erfasste, relevante Confounder
- Ergänzung der kontinuierlichen Maßnahmen zur Qualitätsprüfung der Daten um IT-gestützte Prüfungen und ein Query-System (systematische Klärung von Auffälligkeiten); Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z.B. 10 % der Datensätze

Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien und Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung im EMCL-Register umgesetzt werden können, ist das EMCL-Register als Primär-Register zu nutzen. Bezüglich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auf die Ausführungen unter Abschnitt 2.1.1. verwiesen.

Für Behandlungseinrichtungen, die den Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel anwenden, besteht gemäß Anlage I der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie die Verpflichtung personelle und strukturelle Voraussetzungen für den Anschluss an die Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) bzw. im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) vorzuhalten und Angaben zu Vortherapien, Nebenwirkungen, Art und Dauer des Ansprechens, Folgetherapien und Gesamtüberleben zu dokumentieren. Zudem müssen gemäß Auflagen der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) alle mit CAR-T-Zellen behandelte Personen im EBMT-Register registriert werden. Für die vorliegende Forderung

einer anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertung sollte daher geprüft werden, inwieweit die Daten aus anderen Registern zu Brexucabtagen Autoleucel (z.B. EBMT-Register) geeignet sind und in das verwendete indikationsspezifische Register eingebunden werden können.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren wurde ausgeführt, dass Doppeldokumentationen zwischen den Registern vermieden werden sollten. Im Rahmen des Fachaustausches wurde seitens der Registerbetreiber ausgeführt, dass bereits kooperative Modelle entwickelt werden. Daher sieht der G-BA eine weitgehenden Redundanzvermeidung der Dokumentation in den Registern als umsetzbar an.

Ein Vergleich von zwei Wirkstoffen ohne Randomisierung ist grundsätzlich potentiell hochverzerrt. Daher sollten zusätzlich potentiell verzerrende Faktoren wie die Verwendung von unterschiedlichen Datenquellen für die Vergleichsgruppe oder von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle vermieden werden.

Für eine Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel werden den Patientinnen und Patienten mittels Leukapherese mononukleäre Zellen entnommen und patientenindividuell aufbereitet. Die Herstellung des Arzneimittels kann daher mehrere Wochen in Anspruch nehmen und die Behandlung steht den Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar nach der Indikationsstellung zur Verfügung. Diese zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns besteht für die Behandlungsoptionen des bestimmten Komparators nicht. Daher ist als Zeitpunkt des Studieneinschluss der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-treat-Prinzips zu wählen. Für die Operationalisierung der Therapieentscheidung könnte beispielsweise die Entscheidung des Tumorboards herangezogen werden.

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde die Relevanz der Einbeziehung retrospektiver Daten hervorgebracht. Unter Berücksichtigung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V zu Brexucabtagen autoleucel und des bisherigen Aufbaus vorhandener Register ist davon auszugehen, dass die retrospektiven Daten erhebliche Mängel unter anderem hinsichtlich der Erfassung von Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen, der Erfassung klinisch relevanter Confounder und der Möglichkeit der Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips aufweisen. Somit wird der Umfang und die Qualität der retrospektiven Daten als nicht geeignet erachtet, um diese in die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen einzubeziehen. Entsprechend kommt für Brexucabtagen autoleucel nur eine prospektive vergleichende Datenerhebung ohne Rückgriff auf retrospektive Daten infrage.

Zusammenfassend wird für Brexucabtagen Autoleucel als Studiendesign ein nicht randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber dem als geeignet bestimmten Komparator gefordert. Dieser sollte vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im Indikationsregister EMCL durchgeführt werden.

Wie zuvor beschrieben sind im vorliegenden Fall für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umfängliche Anpassungen des EMCL-Registers erforderlich. Sofern daher eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende

anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind bereits mehrfach vorbehandelt und weisen ein fortgeschrittenes Erkrankungsbild auf. Ein wesentliches Therapieziel stellt die Verlängerung des Gesamtüberlebens dar. Aus den Ergebnissen der pivotalen Phase II-Studie ZUMA-2 ist für das Gesamtüberleben eine mögliche Plateaubildung frühestens 36 Monate nach Einschluss in die ZUMA-2-Studie erkennbar. Daher sollte die Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten eine Beobachtungsdauer von mindestens 36 Monaten umfassen.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben eine Fallzahl von ca. 190 Patientinnen und Patienten unter Annahme einer Gleichverteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angenommen. Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass in der Versorgungsrealität im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Gleichverteilung zwischen Brexucabtagen Autoleucel und dem Komparator gegeben ist. Sofern die Rekrutierungsmöglichkeiten für den Vergleichsarm eingeschränkt sind, kann seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Fallzahlberechnung auch die Annahme einer anderweitigen Verteilung zwischen Interventions- und Kontrollarm (beispielsweise 2:1) getroffen werden.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Die im Beschluss genannten Angaben sind bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.1.5).

Die Auswertung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern, sollte für jede Datenquelle 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll

und statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfo des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Hierbei soll der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen sowie die verschobene Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG² berücksichtigt werden.

2.1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

2.2. Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung die finalen Entwürfe für das Studienprotokoll und den statistischen Analysenplan zur Abstimmung bis spätestens zum 21. Dezember 2022 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen

² IQWiG Rapid Report A21-130: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen Autoleucel.

Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 19. August 2022 beim G-BA einzureichen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen.

Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA drei Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen. Im Rahmen der ersten Zwischenanalyse ist auch eine Überprüfung der Fallzahlschätzung seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorzunehmen.

2.3. Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum 21. Juli 2028 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO des G-BA zu erfolgen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG §35a) 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. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 7. Oktober 2021 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 31. März 2022 übermittelt. Am 1. April 2022 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 29. April 2022.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 24. Mai 2022 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---|--|
| AG § 35a | 20. Juli 2021 15. September 2021 22. September 2021 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde |
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. September 2021 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 7. Oktober 2021 | Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) |
| AG § 35a | 18. Mai 2022 | Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches |

| | | |
|--------------------------------|--|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Mai 2022 | Durchführung des Fachaustausches |
| AG § 35a | 1. Juni 2022 15. Juni 2022 22. Juni 2022 5. Juli 2022 | 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 | 12. Juli 2022 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 21. Juli 2022 | Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) |

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen)
(rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 02.08.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) gemäß dem Beschluss vom 5. August 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen)

Beschluss vom: 21. Juli 2022

In Kraft getreten am: 21. Juli 2022

BAnz AT 17.08.2022 B1

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) in der Behandlung von:

Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)-Inhibitor einschließen.

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen Autoleucel) zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 7. Oktober 2021 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

| | |
|--------------|---|
| Population | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)-Inhibitor einschließen ^a |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none">▪ Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) (Brexucabtagen autoleucel) Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Brexucabtagen autoleucel (Tecartus [®]) sind zu berücksichtigen. |
| Comparator | Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation (SZT) ^b |

| | |
|---|---|
| Outcome | <p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; Gesamtrate) ▪ Schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▪ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▪ Spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) |
| <p>a Bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind die Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel anzuwenden.</p> <p>b Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen werden folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustin + Rituximab - Bortezomib ± Rituximab - Lenalidomid ± Rituximab - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) - VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) - Ibrutinib - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) / R-DHAP (Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin) - R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) - Temsirolimus - R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) - R-Cb (Rituximab + Chlorambucil) | |

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1. Anforderung an das Studiendesign

- Nicht randomisierter, prospektiver Vergleich von Brexucabtagen autoleucel mit dem aufgeführten Komparator vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung).

- Für den Studieneinschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten soll der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips gewählt werden.

1.2.2. Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen³:
 - Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
 - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
 - Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
 - Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
 - Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz
- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform, in dem bzw. der eine Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms

³ IQWiG Rapid Report A21-130: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen Autoleucel.

gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3. Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

Bei dem Studiendesign in Form einer vergleichenden Registerstudie sind folgende Vorgaben zu berücksichtigen:

- Nutzung des europäischen indikationsspezifischen Registers EMCL als Primär-Register; sofern die in Abschnitt 1.2.2 genannten Qualitätskriterien erfüllt sind

Eine Einbindung weiterer Datenquellen (insbesondere Register) ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich.

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung, dass die Patientinnen und Patienten sich im vorliegenden Anwendungsgebiet in einem fortgeschrittenen Erkrankungsbild befinden, bei dem das wesentliche Therapieziel eine Verlängerungen des Gesamtüberlebens darstellt sowie der in der pivotalen Phase II-Studie ZUMA-2 beobachteten möglichen Plateaubildung für das Gesamtüberleben, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für mindestens 36 Monate

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Mortalität folgende Fallzahl angenommen:

- 190 Patientinnen und Patienten (orientierende Fallzahlschätzung) unter Annahme einer Gleichverteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe; sofern die Rekrutierungsmöglichkeiten für die Vergleichsgruppe eingeschränkt sind, kann für die Fallzahlberechnung auch die Annahme einer anderweitigen Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe (beispielsweise von 2:1) zugrunde gelegt werden.

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- **Zwischenanalysen**

Es sollen Auswertungen zu 2 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan (siehe Abschnitt 1.5) durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur 1. Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Hierbei soll der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen sowie die verschobene Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG³ berücksichtigt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- **Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung**

I. Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfo des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen.

Bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans hat sich der pharmazeutische Unternehmer mit den erforderlichen Anpassungen an das identifizierte indikationsspezifische Register auseinanderzusetzen. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für die Abstimmung der Studienunterlagen darzulegen:

- ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an die vorliegenden Anforderungen bezüglich der Erfassung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann, sowie etwaige Auswirkungen des notwendigen

Anpassungszeitraums auf die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe

Bezüglich der Auswertung der Daten sind im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zum Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten
- Angaben zu der Operationalisierung der Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, prä-spezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen unter Abschnitt 1.4 und den Vorgaben unter Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit
-

2. Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 21. Dezember 2022 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung

des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 19. August 2022 beim G-BA einzureichen.

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der Gemeinsame Bundesausschuss fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten, und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl

vorzulegen.

Der G-BA kann den eingereichten statistischen Analyseplan und das Studienprotokoll mittels Feststellungsbeschluss unter der Auflage bestätigen, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Studienunterlagen gemeinsam mit der Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung 6 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

2.3. Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 36 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

- 54 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
-

3. Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 21. Juli 2028 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO des G-BA zu erfolgen.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen
(rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 02.08.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen gemäß dem Beschluss vom 5. August 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen in der Behandlung von:

Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)-Inhibitor einschließen.

1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen Autoleucel) zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 7. Oktober 2021 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

| | |
|--------------|---|
| Population | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)-Inhibitor einschließen ^a |
| Intervention | – Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Brexucabtagen autoleucel) Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Brexucabtagen autoleucel (Tecartus [®]) sind zu berücksichtigen. |
| Comparator | Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation (SZT) ^b |
| Outcome | Mortalität – Gesamtüberleben Morbidität – Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; Gesamtrate) – Schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) – Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) – Spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) |

a Bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind die Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel anzuwenden.



- b Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen werden folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:
- Bendamustin + Rituximab
 - Bortezomib ± Rituximab
 - Lenalidomid ± Rituximab
 - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
 - VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)
 - Ibrutinib
 - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)/
R-DHAP (Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin)
 - R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)
 - Temozolimumus
 - R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)
 - R-Cb (Rituximab + Chlorambucil)

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht randomisierter, prospektiver Vergleich von Brexucabtagen autoleucel mit dem aufgeführten Komparator vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung).
- Für den Studieneinschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten soll der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips gewählt werden.

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen*:
 - Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Ehebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen/Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
 - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
 - Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
 - Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
 - Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz
- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform, in dem bzw. der eine Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

Bei dem Studiendesign in Form einer vergleichenden Registerstudie sind folgende Vorgaben zu berücksichtigen:

- Nutzung des europäischen indikationsspezifischen Registers EMCL als Primär-Register; sofern die in Nummer 1.2.2 genannten Qualitätskriterien erfüllt sind

* IQWiG Rapid Report A21-130: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen Autoleucel.



Eine Einbindung weiterer Datenquellen (insbesondere Register) ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Nummer 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich.

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung, dass die Patientinnen und Patienten sich im vorliegenden Anwendungsgebiet in einem fortgeschrittenen Erkrankungsbild befinden, bei dem das wesentliche Therapieziel eine Verlängerung des Gesamtüberlebens darstellt sowie der in der pivotalen Phase II-Studie ZUMA-2 beobachteten möglichen Plateaubildung für das Gesamtüberleben, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für mindestens 36 Monate

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Mortalität folgende Fallzahl angenommen:

- 190 Patientinnen und Patienten (orientierende Fallzahlschätzung) unter Annahme einer Gleichverteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe; sofern die Rekrutierungsmöglichkeiten für die Vergleichsgruppe eingeschränkt sind, kann für die Fallzahlberechnung auch die Annahme einer anderweitigen Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe (beispielsweise von 2 zu 1) zugrunde gelegt werden.

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu 2 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Nummer 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan (siehe Nummer 1.5) durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur ersten Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Hierbei soll der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen sowie die verschobene Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG* berücksichtigt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Nummer 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen.

Bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans hat sich der pharmazeutische Unternehmer mit den erforderlichen Anpassungen an das identifizierte indikationsspezifische Register auseinanderzusetzen. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für die Abstimmung der Studienunterlagen darzulegen:

- ob eine Anpassung des identifizierten Indikationsregisters an die vorliegenden Anforderungen bezüglich der Erfassung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums dies realisiert werden kann, sowie etwaige Auswirkungen des notwendigen Anpassungszeitraums auf die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Vergleichsgruppe

Bezüglich der Auswertung der Daten sind im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zum Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten
- Angaben zu der Operationalisierung der Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel



- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, prä-spezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Nummer 1.4 und den Vorgaben in Nummer 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 21. Dezember 2022 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 19. August 2022 beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten, und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl

vorzulegen.

Der G-BA kann den eingereichten statistischen Analyseplan und das Studienprotokoll mittels Feststellungsbeschluss unter der Auflage bestätigen, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Studienunterlagen gemeinsam mit der Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung 6 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Nummer 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 36 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 54 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 21. Juli 2028 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

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

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom)

Vom 7. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen in der Behandlung von:
„Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitor einschließen.“
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.

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

Berlin, den 7. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

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

Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom)

Vom 7. Oktober 2021

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (Tecartus®) ein.

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

1. die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
2. den verfahrenseinleitenden Beschluss des Plenums nach § 55 und von Auswertungen nach § 56,
3. die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57 sowie
4. 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 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 Unterlagen zu diesem Arzneimittel, insbesondere aus einem Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V, dem Zulassungsverfahren bei der

Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Beratungsanforderung nach § 7 sowie weiteren Unterlagen zu klinischen Studien.

Der Wirkstoff Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (Tecartus®) hat am 14. Dezember 2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms (MCL) von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Zudem wurde der Wirkstoff Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (Tecartus®) als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen“. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. Februar 2021.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen sowie der für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorgelegten Daten.

Die Zulassung von Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen basiert auf Daten der pivotalen offenen, einarmige Phase-II-Studie ZUMA-2 zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen (KTE-X19) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, welche bis zu fünf vorherige Therapien erhalten haben, darunter eine Anthrazyklin oder Bendamustinhaltige Chemotherapie, einen anti-CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper und einen BTK-Inhibitor (Acalabrutinib oder Ibrutinib). Unterstützend wurde im Rahmen der Zulassung eine Metaanalyse von 6 klinischen Studien als historische Kontrolle vorgelegt. Entsprechend den Ausführungen im EPAR¹ wurde der vorgelegte historische Vergleich aufgrund der Heterogenität der herangezogenen Studien und der fraglichen Repräsentativität für die Studienpopulation der Studie ZUMA-2 als sehr unsicher bewertet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) basierend auf einer Metaanalyse aus acht externen Kontrollstudien vorgelegt. Auf Basis der vorgelegten Analysen war ein valider, kausaler Effekt nicht abschätzbar. Unter anderem fehlten detaillierte Angaben zu den herangezogenen Studien und es konnte innerhalb des MAIC keine adäquate Adjustierung unter Berücksichtigung aller relevanten Effektmodifikatoren und prognostischen Faktoren durchgeführt werden. Zudem ist davon

¹ Tecartus: EPAR – public assessment report (25.01.2021 / EMA/588798/2020)

auszugehen, dass in der Studie ZUMA-2 eine fittere Population abgebildet ist als in den externen Kontrollstudien.

Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einen indirekten Vergleich zur Studie SCHOLAR-2 vor. Bei der Studie SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, für welche individuelle Patientendaten aus Patientenakten in Zentren in Dänemark, Deutschland, Spanien, Italien, Schweden und Großbritannien extrahiert wurden. Zwischen den relevanten Patientenpopulationen der SCHOLAR-2 und ZUMA-2 Studie lagen Unterschiede hinsichtlich der Baselinecharakteristika vor, insbesondere hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien, des Geschlechts, des Krankheitsstadiums, des ECOG-Status, einer extranodalen Erkrankung, Knochenmarksbeteiligung und dem Vorhandensein von B-Symptomen. Zudem fehlten Angaben zu den relevanten prognostischen Faktoren Ki-67, MIPI und Morphologie. Insgesamt lagen dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten lag der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich war somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Im Rahmen der Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung soll der pharmazeutische Unternehmer die 24-Monatsdaten der ZUMA-2 Studie bis 31. März 2022 sowie eine prospektive Registerstudie zur Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen bis 30. Juni 2042 vorlegen. Weiterhin sollen Daten aus dem gleichen Register zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit und insbesondere zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bei weiblichen, älteren und schwer erkrankten Patientinnen und Patienten bis zum 30. September 2025 vorgelegt werden. Da sich die genannten Forderungen ausschließlich konkret auf das Produkt Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen beziehen, ist davon auszugehen, dass im Rahmen der Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten erhoben werden.

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 einer Behandlung mit Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation für patientenrelevante Endpunkte verfügbar bzw. zu erwarten. Zudem stellt die Behandlung mit Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte auf Basis der vorhandenen Daten nicht beurteilt werden können, unter anderem hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patientinnen und Patienten vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der vorliegenden Patientenpopulation.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet Therapiealternativen verfügbar sind, wird es im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für möglich erachtet, Daten aus der Versorgung mit Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen gegenüber Daten aus der Versorgung mit anderen Behandlungsoptionen zu vergleichen, um so eine Verbesserung der Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung zu erreichen.

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. Im Hinblick auf die Komplexität der zu klärenden Fragestellungen und aus Kapazitätsgründen wird die Erstellung des Konzeptes im vorliegenden Fall ausnahmsweise mehr als 6 Monate in Anspruch nehmen. Damit ist keine Beeinträchtigung der Verfahrensbeteiligten verbunden.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG §35a) 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. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|---|
| AG § 35a | 15. September 2021 22. September 2021 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen |
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. September 2021 | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 7. Oktober 2021 | Beschlussfassung |

Berlin, den 7. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

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

Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom)

Vom 7. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 7. Oktober 2021 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 Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen zur Behandlung von

„Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen“ 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 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 Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Für den Vergleich einer Behandlung mit Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentiertere zweckmäßige Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

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

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungsnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt 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.

Das IQWiG garantiert, dass alle von ihm im Rahmen dieser Beauftragungen zu erbringenden Leistungen und Entwicklungen frei von Rechten Dritter und für den G-BA ohne jede rechtliche Beschränkung nutzbar sind. Das IQWiG stellt den G-BA insoweit von sämtlichen Ansprüchen Dritter frei.

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 Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen vom 7. Oktober 2021

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätester Zeitpunkt der 15. März 2022 vorgesehen.



IQWiG-Berichte – Nr. 1323

**Konzept für eine
anwendungsbegleitende
Datenerhebung –
Brexucabtagen autoleucel**

Rapid Report

Auftrag: A21-130
Version: 1.0
Stand: 31.03.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-130

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Katharina Hirsch
- Thomas Kaiser
- Ulrike Mikulić
- Annika Orland
- Ulrike Seay
- Guido Skipka
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter

Brexucabtagene Autoleucel, Lymphom – Mantelzell, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Brexucabtagene Autoleucel, Lymphoma – Mantle Cell, Registries, Benefit Assessment, Concept

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|------------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| Kurzfassung | vii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Fragestellung des Berichts | 2 |
| 3 Projektverlauf | 4 |
| 4 Methoden | 5 |
| 5 Ergebnisse | 7 |
| 5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel | 7 |
| 5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 7 |
| 5.3 Verfügbare Datenquellen | 8 |
| 5.3.1 Informationsbeschaffung..... | 9 |
| 5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Brexucabtagen autoleucel | 9 |
| 5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen | 9 |
| 5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen | 9 |
| 5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen | 10 |
| 5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen | 12 |
| 5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung | 13 |
| 5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern | 13 |
| 5.4.2 Charakterisierung der Register | 13 |
| 5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V | 15 |
| 5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register | 15 |
| 5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register..... | 16 |
| 5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V | 20 |
| 5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | 20 |
| 5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | 20 |
| 5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung..... | 20 |
| 5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 22 |
| 5.5.3 Auswertung der Daten..... | 24 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 6 | Diskussion | 28 |
| 7 | Fazit | 30 |
| 8 | Literatur | 32 |
| | Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung | 37 |
| | Anhang B Suchstrategien | 38 |
| | B.1 Bibliografische Datenbanken | 38 |
| | B.2 Studienregister | 38 |
| | Anhang C Rückmeldung zum EMCL-Register | 40 |
| | Anhang D Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern Deutschland | 51 |
| | Anhang E Ergänzende Angaben zu den Klinischen Krebsregistern Deutschland | 61 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | xiii |
| Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | 8 |
| Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Brexucabtagen autoleucel..... | 10 |
| Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern..... | 13 |
| Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | 30 |
| Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung..... | 37 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AbD | anwendungsbegleitende Datenerhebung |
| BTK | Bruton-Tyrosinkinase |
| CAR-T | T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor |
| CIDR | Cellular Immunotherapy Data Resource |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DRST | Deutsche Register für Stammzelltransplantation |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | European Medicines Agency |
| EMBT | European Society for Blood and Marrow Transplantation |
| EMCL | European Mantle Cell Lymphoma Network |
| EnCEPP | European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance |
| EPAR | European public assessment report |
| EU CTR | EU Clinical Trials Register |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GSAV | Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRDiRC | International Rare Diseases Research Consortium |
| KFRG | Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz |
| MAIC | Matching-Adjusted Indirect Comparison |
| MCL | Mantelzell-Lymphom |
| MIPI | MCL International Prognostic Index |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| PICO | Patienten, Intervention, Comparator, Outcome |
| RMP | Risk Management Plan |
| SAP | Statistical Analysis Plan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.10.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Brexucabtagen autoleucel beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Untersuchung des langfristigen Zusatznutzens von Brexucabtagen autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Im Rahmen einer klinischen Studie werden derzeit für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:
 - Bendamustin + Rituximab
 - Bortezomib ± Rituximab
 - Lenalidomid ± Rituximab
 - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
 - VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)
 - Ibrutinib
 - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) / R-DHAP (Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin)
 - R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)
 - Temsirolimus
 - R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)
 - R-Cb (Rituximab + Chlorambucil)

Methoden

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

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

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

In den Unterlagen der EMA werden folgende Datenerhebungen beauftragt: Durchführung einer nicht interventionellen, prospektiven Registerstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen autoleucel, sowie Durchführung einer weiteren Registerstudie in demselben Register, zur Erhebung von Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen autoleucel bei Frauen, älteren sowie schwer erkrankten Patientinnen und Patienten. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung waren die Studienprotokolle zu den geplanten Registerstudien noch nicht öffentlich zugänglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Registerstudien nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sein werden.

In den Unterlagen der FDA wurde eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur Erfassung von Daten zur langfristige Sicherheit sowie zum Risiko der Entwicklung sekundärer Neoplasien beauftragt. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zu der geplanten Registerstudie noch nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Registerstudie

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

Sowohl die EMA als auch die FDA beauftragen darüber hinaus eine verlängerte Nachbeobachtung der mit Brexucabtagen autoleucel behandelten Patientinnen und Patienten der ZUMA-2-Studie zur Bewertung der Langzeiteffekte. Da die Studie ZUMA-2 nicht vergleichend angelegt war, ist auch die verlängerte Nachbeobachtung nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Bei der ZUMA-2-Studie, die Gegenstand der Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel nach § 35a SGB V war, handelt sich um eine multizentrische, 1-armige Phase-II-Studie, in der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL mit 2 unterschiedlichen Dosierungen von Brexucabtagen autoleucel behandelt wurden. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms lassen sich aus der Studie ZUMA-2 keine Aussagen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Insgesamt sind die abgeschlossenen und derzeit laufenden 1-armigen nicht interventionellen Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation MCL eingeschlossen werden: das European-Society-for-Blood-and-Marrow-Transplantation(EBMT)-Register, das European-Mantle-Cell-Lymphoma-Network(EMCL)-Register, das Cellular-Immunotherapy-Data-Resource(CIDR)-Register und die Klinischen Krebsregister Deutschland.

Die erste Prüfung der Register ergab, dass nur im EMCL-Register und in den Klinischen Krebsregistern Daten im relevanten Anwendungsgebiet und prinzipiell sowohl zu Brexucabtagen autoleucel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben werden. Die jeweiligen Kontaktpersonen der beiden Register wurden daher mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Für die Klinischen Krebsregister Deutschland wurde auf einen bereits für die Indikation B-Zell-Lymphom erstellten und im Rahmen des Auftrags für eine AbD in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse (Rapid Report A21-37) übermittelten Fragebogen verwiesen, der für die Indikation MCL analog gültig sei. Dieser wurde für das vorliegende Konzept um konkrete Fragen zur Abgrenzung des Anwendungsgebiets von Brexucabtagen autoleucel ergänzt.

Da es sich bei dem CIDR-Register um ein Prozedurenregister handelt, das keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthält, und zudem in dem CIDR-Register im Gegensatz zum EBMT-Register nur 2 deutsche Zentren eingebunden sind, stellt das CIDR-Register kein geeignetes Primärregister für die AbD dar.

Das EBMT-Register ist kein Indikationsregister, sondern ein Prozedurenregister. Es umfasst nur Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Erkrankungen einschließlich MCL, die eine Stammzelltransplantation oder eine Zelltherapie erhalten haben. Daher eignet sich das EBMT-Register aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie derzeit nicht als Datenquelle für die AbD. Auch mittelfristig ist es unwahrscheinlich, dass das EBMT-Register ein geeignetes Primärregister für die AbD zu Brexucabtagen autoleucel darstellt. Eine entsprechende Erweiterung um Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie würde eine grundlegende organisatorische Änderung darstellen, die mittelfristig unrealistisch erscheint.

Das EMCL-Register ist ein Indikationsregister für das MCL, welches sich nicht auf bestimmte Therapiearten beschränkt. Das EMCL-Register eignet sich jedoch in seiner derzeitigen Form dennoch nicht als Primärregister für eine AbD zu Brexucabtagen autoleucel. Die hierfür wichtigsten Gründe sind: geringe Anzahl der erfassten Patientinnen und Patienten, fehlende Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität) und unerwünschter Ereignisse (UEs), unregelmäßigen Erhebungszeitpunkte, unvollständige Erhebung von Confoundern, derzeitige Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten. Bei entsprechender Anpassung des EMCL-Registers könnte dieses mittelfristig das Primärregister für die AbD zu Brexucabtagen autoleucel darstellen.

Der Verbund der Klinischen Krebsregister umfasst prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und damit auch solche mit MCL ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. Sie sind in ihrer derzeitigen Form dennoch insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht MCL-spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, sowie aufgrund der länderspezifischen Melde- und Erhebungszeitpunkte derzeit keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Brexucabtagen autoleucel. Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Da keines der identifizierten Indikationsregister in der derzeitigen Form für die AbD geeignet erscheint, kommt für die AbD zu Brexucabtagen autoleucel demnach nur eine prospektive vergleichende Datenerhebung ohne Rückgriff auf retrospektive Daten infrage.

Auch bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität (sowohl die Intervention als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie müssen für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

geeignet sein) für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Für die AbD erscheint es aufgrund der besonderen Voraussetzungen für eine Therapie mit Brexucabtagen autoleucel daher insbesondere wichtig, die Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel zu operationalisieren. Diese Kriterien sind dann bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die Registerstudie insgesamt, d. h. auch für die Vergleichsgruppe, anzuwenden.

Derzeit ist keines der identifizierten Register ohne umfangreiche Anpassungen als primäre Datenquelle für die AbD zu Brexucabtagen autoleucel geeignet. Das EMCL-Register könnte mittelfristig die primäre Datenquelle zur Durchführung einer AbD darstellen, sofern die beschriebenen Erweiterungen umgesetzt wurden.

Unter der Annahme, dass das EMCL-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, kann die AbD durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind. Dies gilt auch für das von der EMA auferlegte Register zur Durchführung der beiden Registerstudien, wobei die Datenerhebung ohnehin jeweils auf die Vergleichstherapien erweitert werden müsste.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer. In der vorliegenden Fragestellung befinden sich die Patientinnen und Patienten in einer späten Behandlungslinie und weisen ein fortgeschrittenes Erkrankungsbild auf. Ein wesentliches Therapieziel ist somit die Verlängerung der Überlebenszeit. Aus den Ergebnissen der Studie ZUMA-2 lässt sich für das Gesamtüberleben eine mögliche Plateaubildung frühestens 36 Monate nach Studieneinschluss postulieren. Zur Beobachtung potenzieller Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden.

Eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunkts Mortalität unter Nutzung der Ergebnisse der Studien ZUMA-2 (Brexucabtagen autoleucel) und SCHOLAR-2 (Vergleichstherapie) und unter Berücksichtigung der Unsicherheit in der jeweiligen Schätzung jeweils zugunsten von Brexucabtagen autoleucel ergibt, dass etwa 95 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm (entspricht etwa 100 Ereignissen) für diese Fragestellung benötigt werden. Unter der Voraussetzung, dass die jeweiligen Therapieoptionen (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) annähernd gleichverteilt eingesetzt

werden sowie der annähernden Vollzähligkeit des Registers, könnten die für die AbD notwendigen Patientinnen und Patienten in ca. 2 Jahren rekrutiert werden.

Auswertung der Daten

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

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

Aufgrund der patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats kann die Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel nicht unmittelbar nach der Therapieentscheidung begonnen werden. Es ist daher erforderlich, dass für den Einschluss und den Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten und die Zuordnung zur jeweiligen Behandlungsgruppe (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) für beide Gruppen gleichermaßen der Zeitpunkt der Therapieentscheidung gewählt wird im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Brexucabtagen autoleucel hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|---|---|
| P(opulation) | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen |
| I(ntervention) | Brexucabtagen autoleucel |
| C(omparator) | Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation (SZT) |
| O(outcome) | Mortalität Gesamtüberleben Morbidity Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation | |

Art und Methodik der Datenerhebung

- nicht randomisierter Vergleich von Brexucabtagen autoleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie
- Keines der bestehenden Indikationsregister ist derzeit ohne weitreichende Anpassungen als primäre Datenquelle für die AbD geeignet. Die AbD ist daher nur als prospektive Datenerhebung ohne Rückgriff auf „historische“ Daten sinnvoll.
- Das EMCL-Register kann mittelfristig potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte, Confounder), des Dokumentationsziels (nahezu Vollständigkeit), der Erhebungsstruktur (feste Erhebungszeitpunkte) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.

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
 - Bei einer Inzidenz von ca. 130 GKV-Patientinnen und Patienten pro Jahr ist voraussichtlich eine Rekrutierungszeit über ca. 2 Jahre erforderlich,, sofern nahezu

Vollständigkeit der Datenerfassung erreicht werden kann und die jeweiligen Therapieoptionen (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) annähernd gleichverteilt eingesetzt werden.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Einschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten und Zuordnung zur jeweiligen Behandlungsgruppe (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) für beide Gruppen: Zeitpunkt der Therapieentscheidung, nicht des Therapiebeginns, im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips
- 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

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen autoleucel

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbD können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA zu einer indikationsbezogenen Datenerhebung ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 07.10.2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms (MCL) eingeleitet [4]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Brexucabtagen autoleucel liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) vom 17.05.2021 vor [5].

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

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

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

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

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

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Im Rahmen einer klinischen Studie werden derzeit für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:
 - Bendamustin + Rituximab
 - Bortezomib ± Rituximab
 - Lenalidomid ± Rituximab
 - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
 - VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)
 - Ibrutinib

- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) /
R-DHAP (Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin)
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)
- Temsirolimus
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)
- R-Cb (Rituximab + Chlorambucil)

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.10.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Brexucabtagen autoleucel beauftragt.

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

4 Methoden

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

Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Brexucabtagen autoleucel

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

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

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Brexucabtagen autoleucel gesucht:

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

Recherche nach Indikationsregistern

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- Fokussierte Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern
 - bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
 - Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Orphanet (optional bei seltenen Erkrankungen)
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
 - International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) (optional bei seltenen Erkrankungen)
 - International Association of Cancer Registries (IACR)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären

- gezielte Websuche

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

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

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

Informationsbewertung

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

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

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

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

Konzeptentwicklung

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

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel

Die Zulassung von Brexucabtagen autoleucel basiert wesentlich auf Daten der pivotalen offenen, einarmigen Phase-II-Studie ZUMA-2 zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Brexucabtagen autoleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pU im Dossier einen indirekten Vergleich der Studie ZUMA-2 und einer Metaanalyse aus 8 Studien zur Vergleichstherapie mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) vorgelegt [5,6]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU zudem einen indirekten Vergleich der Studie ZUMA-2 zur Studie SCHOLAR-2 vorgelegt [5,6]. Bei der Studie SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, für welche individuelle Patientendaten aus Patientenakten in Zentren in Dänemark, Deutschland, Spanien, Italien, Schweden und Großbritannien extrahiert wurden. Weder der im Dossier vorgelegte Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien mittels MAIC noch der Vergleich einzelner Arme der Studie ZUMA-2 und der Studie SCHOLAR-2 waren für eine vergleichende Nutzenbewertung geeignet.

Auf Basis der zulassungsbegründenden Daten und der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind demnach keine vergleichenden Daten einer Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation für patientenrelevante Endpunkte verfügbar. Zudem stellt die Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte auf Basis der vorhandenen Daten nicht beurteilt werden können, unter anderem hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patientinnen und Patienten vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der vorliegenden Patientenpopulation.

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

- Untersuchung des langfristigen Zusatznutzens von Brexucabtagen autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation.

Brexucabtagen autoleucel ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, zugelassen.

Beim MCL handelt es sich in der Regel um eine aggressiv voranschreitende Erkrankung, die häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird.

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

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|---|---|
| P(opulation) | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen |
| I(ntervention) | Brexucabtagen autoleucel |
| C(omparator) | Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation (SZT) |
| O(outcome) | Mortalität Gesamtüberleben Morbidity Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation | |

5.3 Verfügbare Datenquellen

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

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Brexucabtagen autoleucel

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 17.01.2022). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [7] und die Zusammenfassung des Risk Management Plan (RMP) [8] von Brexucabtagen autoleucel berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter [9] von Brexucabtagen autoleucel sowie den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [10] extrahiert. Zudem erfolgte eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 20.02.2022, Suchstrategien in Anhang B.2)

5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen

Zur Identifizierung von abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte zum einen eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 20.02.2022, Suchstrategien in Anhang B.2) und auf der Webseite des G-BA (letzte Suche am 03.12.2021). Es wurde das veröffentlichte Dossier (Modul 4 [11]), die Dossierbewertung des G-BA sowie das Amendment zur Nutzenbewertung [12,13] zu dem Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen, Beschluss des G-BA vom 05.08.2021 [5]), gesichtet.

5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 5 Datenerhebungen im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Brexucabtagen autoleucel

| Studie | Verfügbare Dokumente | | |
|---|----------------------------------|--|-----------------|
| | Zulassungsunterlagen der EMA/FDA | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern | G-BA Unterlagen |
| Laufende und geplante Datenerhebungen | | | |
| Registerstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit bei Patientinnen und Patienten mit r/r MCL | ja [7,8] | nein | nein |
| Registerstudie zur Erhebung der Benefit/Risk-Balance bei Frauen, älteren sowie schwer erkrankten Patientinnen und Patienten | ja [7,8] | nein | nein |
| verlängerte Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 der ZUMA-2 Studie | ja [7-10] | nein | nein |
| prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit sowie zum Risiko der Entwicklung sekundärer Neoplasien | ja [9,10] | nein | nein |
| Abgeschlossene Datenerhebungen | | | |
| ZUMA-2 | ja [7] | ja [14,15] | ja [12,13] |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCL: Mantelzell-Lymphom; r/r: rezidierte/refraktäre; | | | |

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen zu Brexucabtagen autoleucel aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Die Unterlagen der EMA beschreiben folgende Datenerhebungen zu Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL:

- Durchführung einer nicht interventionellen, prospektiven Registerstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen autoleucel.
- Durchführung einer Registerstudie in dem gleichen Register, in dem die Registerstudie zur Erhebung der Langzeiteffekte durchgeführt werden soll, um Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen autoleucel bei Frauen, älteren sowie schwer erkrankten Patientinnen und Patienten zu erheben.

In den Unterlagen der FDA wird folgende Datenerhebung beauftragt:

- Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit sowie zum Risiko der Entwicklung sekundärer Neoplasien nach Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel.

Sowohl die EMA als auch die FDA beauftragen darüber hinaus die Vorlage der Daten nach 24 bzw. 18 Monaten Nachbeobachtungszeit von den mit Brexucabtagen autoleucel behandelten Patientinnen und Patienten der ZUMA-2-Studie.

Auflagen der EMA: Durchführung jeweils einer Registerstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen autoleucel sowie zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen, älteren und schwer kranken Patientinnen und Patienten

Zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen autoleucel wird dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) die Durchführung einer prospektiven Registerstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen autoleucel auferlegt. Primärer Endpunkt soll die objektive Ansprechrates sein. Das Studienprotokoll sollte innerhalb der ersten 3 Monate nach Zulassung vorgelegt werden. Der pU soll innerhalb der ersten 5 Jahre jährliche Berichte vorlegen, danach alle 2 Jahre. Darüber hinaus soll der pU durch eine Studie im gleichen Register Daten zu Frauen, älteren und schwer kranken Patientinnen und Patienten erheben.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zu den geplanten Registerstudien noch nicht öffentlich zugänglich. Allerdings beziehen sich die Datenerhebungen allein auf Brexucabtagen autoleucel. Es ist daher davon auszugehen, dass die Registerstudien jeweils nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sein werden.

Auflagen der FDA: Durchführung einer prospektiven Langzeitstudie zur Beurteilung der Sicherheit von Brexucabtagen autoleucel

Um die langfristige Sicherheit von Brexucabtagen autoleucel und das Risiko für das Auftreten von sekundären Neoplasien zu untersuchen, soll der pU eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie mit 500 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien durchführen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen über 15 Jahre nach Applikation von Brexucabtagen autoleucel beobachtet werden. Die finale Version des Studienprotokolls sollte der FDA am 31.08.2020 vorgelegt werden.

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

Vorlage weiterer Daten der ZUMA-2-Studie

Der pU soll die Daten der Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 der ZUMA-2-Studie nach mindestens 18 (FDA) bzw. 24 Monaten (EMA) Nachbeobachtung zur Bewertung der Langzeiteffekte von Brexucabtagen autoleucel vorlegen.

Da die Studie ZUMA-2 nicht vergleichend angelegt war, ist auch die verlängerte Nachbeobachtung nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Abgeschlossene Datenerhebungen

Pivotal Studie ZUMA-2

Die ZUMA-2 Studie ist eine multizentrische, 1-armige Phase-II-Studie. Die Studienpopulation wurde in 2 Kohorten eingeteilt, die sich jeweils in der Dosierung von Brexucabtagen autoleucel unterschieden. Die Dosierung von 2×10^6 Zellen pro kg Körpergewicht in Kohorte 1 entspricht der der Zulassung, während die Dosierung von $0,5 \times 10^6$ Zellen pro kg Körpergewicht in Kohorte 2 niedriger liegt.

Die Patientinnen und Patienten wurden nach der Verabreichung der T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor (CAR-T-Zellen) für 3 Monate beobachtet. Anschließend gingen die Patientinnen und Patienten in die Langzeitnachbeobachtungsphase über, in der die Studienvsiten alle 3 Monate bis zu Monat 18 und danach alle 6 Monate bis zu 5 Jahre stattfinden. Eine einmal jährliche Kontrolle erfolgt noch bis zu 15 Jahre nach der Verabreichung der CAR-T-Zellen.

Die Studie ZUMA-2 war Gegenstand der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [5,6]. Aus der Studie ZUMA-2 lassen sich keine Aussagen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten, da ein Vergleichsarm fehlt.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend werden als laufende und geplante Datenerhebungen in den Unterlagen der EMA und FDA 4 nicht interventionelle Studien benannt.

In keiner der Studien wird ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, sodass diese Studien für sich allein keine geeignete Datenquelle für die AbD darstellen.

Insgesamt sind die abgeschlossenen und derzeit laufenden 1-armigen nicht interventionellen Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

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

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation MCL eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4). Die Dokumentation der Informationsbeschaffung findet sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

| Identifizierte Indikationsregister | Verfügbare Dokumente | | |
|---|--|----------------------------|--------------------|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Eintrag in Studienregister | Sonstige Dokumente |
| The Registry of the European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL) | nein | nein | ja [16-19] |
| European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry | nein | nein | ja [20-22] |
| Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR) | nein | nein | ja [23,24] |
| Klinische Krebsregister Deutschland | nein | nein | ja [25-29] |

5.4.2 Charakterisierung der Register

EBMT-Register

Das European-Society-for-Blood-and-Marrow-Transplantation(EBMT)-Register ist kein Indikationsregister, sondern ein Prozedurenregister. Es umfasst Patientinnen und Patienten, die

eine Stammzelltransplantation oder eine Zelltherapie erhalten haben. Es umfasst somit Patientinnen und Patienten verschiedener Erkrankungen einschließlich MCL.

Das Register erfasst Daten zur Diagnose und Erkrankung sowie den vorherigen Therapielinien, dem Transplantationstyp, Komplikationen und zu den Ergebnissen der Behandlung [21]. Das Register wurde 1974 etabliert, und seit dem Jahr 2019 enthält es auch Daten zu mit CAR-T-Zellen behandelten Patientinnen und Patienten. Zum jetzigen Zeitpunkt sind ca. 2750 mit CAR T-Zellen (Stand Dezember 2021) behandelte Patientinnen und Patienten registriert; 499 davon in Deutschland über das Deutsche Register für Stammzelltransplantation (DRST [Angabe für Zeitraum 2019–2020]). Die Erfassung der deutschen Patientinnen und Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung einer B-Zell-Neoplasie erhalten haben, ist im EBMT bzw. DRST seit 2021 mit dem Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V verpflichtend [30]. Das Register finanziert sich durch Mitgliedsbeiträge sowie durch kommerzielle und nicht kommerzielle Partner.

Das EBMT-Register enthält keine Daten zu Patientinnen und Patienten, die weder eine Stammzelltransplantation noch eine Zelltherapie erhalten haben.

EMCL-Register

Das European Mantle-Cell-Lymphoma-Network(EMCL)-Register umfasst Patientinnen und Patienten mit einem MCL unabhängig vom Krankheitsstadium oder der Behandlungslinie. Dokumentiert werden sowohl prospektive als auch retrospektive Daten zur epidemiologischen Verteilung und Therapie [5,6]. Das Register soll dazu beitragen, den Krankheitsverlauf besser zu verstehen und zukünftige Strategien für eine Verbesserung der Therapien zu entwickeln [17]. Die Registrierung der mit CAR-T-Zellen behandelten Patientinnen und Patienten erfolgt durch 21 für die Applikation von CAR-T-Zelltherapien zertifizierten Zentren in Deutschland (Stand 2021). Die Meldung erfolgt jedoch, anders als beim EBMT-Register, nur auf freiwilliger Basis. Die Datenerfassung in dem Register startete im Jahr 2015. Der Sponsor ist die Universitätsmedizin Mainz.

CIDR-Register

Das Cellular-Immunotherapy-Data-Resource(CIDR)-Register wird vom Center for International Blood & Marrow Transplant Research (Forschungskollaboration aus Medical College of Wisconsin, Inc. und the National Marrow Donor Program) betrieben. Es ist, wie auch das EBMT-Register, kein Indikationsregister, sondern ein Prozedurenregister. Es umfasst Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Erkrankungen, die mit neuen zellbasierten Therapien, wie den CAR-T-Zellen, behandelt wurden. An dem Register sind lediglich 2 deutsche Zentren (Universitätskliniken Heidelberg und Ulm) beteiligt. Die Datenerhebung startete 2016, und im Jahr 2021 waren 4094 Patientinnen und Patienten registriert [24].

Das CIDR-Register enthält keine Daten zu Patientinnen und Patienten, die weder eine Stammzelltransplantation noch eine Zelltherapie erhalten haben.

Klinische Krebsregister Deutschland

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer dazu verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten [31]. Die klinischen Krebsregister sollen daher grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister: Teilweise wurden die bestehenden epidemiologischen Krebsregister zu einem klinischen Krebsregister erweitert, es erfolgte ein Zusammenschluss bereits bestehender einrichtungsbezogener klinischer Krebsregister zu einem gemeinsamen klinischen Krebsregister oder es wurden komplett neue Strukturen geschaffen. Für die Harmonisierung der Daten und eine strukturierte Zusammenarbeit der Landeskrebsregister wurde ein Expertengremium (Plattform § 65c) gegründet [32]. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden.

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 Registerbetreibern

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreiber des EBMT, des EMCL und der Klinischen Krebsregister Deutschland zu einem Videomeeting eingeladen, in dem erste Punkte, z. B. zu Umfang und Erweiterungsmöglichkeit der Dokumentation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, abgefragt wurden.

Da es sich bei dem CIDR-Register um ein Prozedurenregister handelt, das keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthält, und zudem in dem CIDR-Register im Gegensatz zum Prozedurenregister EBMT nur 2 deutsche Zentren eingebunden sind, stellt das CIDR-Register kein geeignetes Primärregister für die AbD dar. Auf ein Videomeeting mit dem CIDR-Register wurde daher verzichtet, und auf das CIDR-Register wird nachfolgend nicht mehr eingegangen.

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Die erste Prüfung mittels öffentlich verfügbarer Informationen und erster Abstimmung im Videomeeting ergab, dass nur im EMCL-Register und in den Klinischen Krebsregistern Daten im relevanten Anwendungsgebiet und prinzipiell sowohl zu Brexucabtagen autoleucel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben werden. Die jeweiligen Kontaktpersonen der beiden Register wurden daher mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten.

Für die Klinischen Krebsregister Deutschland wurde im Videomeeting auf einen bereits für die Indikation B-Zell-Lymphom erstellten Fragebogen verwiesen, der für die Indikation MCL analog gültig sei. Dieser Fragebogen wurde im Rahmen des Auftrags für eine AbD in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse (Rapid Report A21-37, [33]) übermittelt.

Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung. Der Fragebogen der Klinischen Krebsregister zur Indikation B-Zell-Lymphom wurde für das vorliegende Konzept um konkrete Fragen zur Abgrenzung des Anwendungsgebiets von Brexucabtagen autoleucel ergänzt.

Die ausgefüllten Fragebögen des EMCL-Registers und der Klinischen Krebsregister Deutschland sind in Anhang C und Anhang D aufgeführt.

Durch die Registerbetreiber des EMCL-Registers wurde neben dem Fragebogen auch das Registerprotokoll übermittelt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Brexucabtagen autoleucel ist.

EBMT-Register

Da im EBMT-Register nur Patientinnen und Patienten registriert werden, die entweder eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation erhalten haben, eignet sich das EBMT-Register aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie derzeit nicht als Datenquelle für die AbD.

Aus dem ersten Austausch mittels Videomeeting ergab sich, dass es auch mittelfristig unwahrscheinlich ist, dass das EBMT-Register ein geeignetes Primärregister für die AbD zu Brexucabtagen autoleucel darstellt. Eine entsprechende Erweiterung um Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre nicht nur mit einer (prinzipiell machbaren) technischen Änderung verbunden (Erweiterung des Datensatzes), sondern insbesondere mit einer erheblichen organisatorischen Änderung. Denn die Erfassung von Daten zur Vergleichstherapie wäre nach Auskunft der Registerbetreiber mit einer Erweiterung der erfassenden Zentren und Versorgungsebenen verbunden. Für das EBMT-Register, das von den transplantierenden Zentren gegründet wurde und betrieben wird, stellt eine solche Erweiterung eine grundlegende organisatorische Änderung dar, die mittelfristig unrealistisch erscheint.

EMCL-Register

Das EMCL-Register ist ein Indikationsregister für das MCL, welches sich nicht auf bestimmte Therapiearten beschränkt. Bei näherer Prüfung eignet sich das EMCL-Register jedoch in seiner derzeitigen Form dennoch nicht als Primärregister für eine AbD zu Brexucabtagen autoleucel. Die hierfür wichtigsten Gründe und die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Vollständigkeit

Die Meldung an das EMCL-Register erfolgt auf freiwilliger Basis, sowohl für Patientinnen und Patienten, die mit CAR-T-Zellen behandelt werden, als auch für solche die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden. Patientinnen und Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation erhalten haben, werden primär im EBMT-Register erfasst. Derzeit ist davon unabhängig nicht davon auszugehen, dass der Anteil der im EMCL-Register registrierten Patientinnen und Patienten ausreichend hoch ist, um eine AbD durchführen zu können. Die Registerbetreiber beschreiben, dass circa 10 bis 15 % der deutschen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL in dem Register dokumentiert werden sollen (siehe Anhang C). Unabhängig von der Frage, ob mit diesem Anteil bei einer seltenen Erkrankung Repräsentativität erreicht werden kann, ist diese Fallzahl jedenfalls nicht groß genug, um eine AbD gemäß § 35a SGB V zu Brexucabtagen autoleucel durchzuführen. Laut Beschluss des G-BA umfasst die Zulassungspopulation ca. 130 Patientinnen und Patienten jährlich [5], sodass ein Dokumentationsziel von 15 % lediglich ca. 20 Patientinnen und Patienten jährlich rekrutieren könnte. Dies wird durch die Anzahl der bislang im EMCL-Register erfassten Patientinnen und Patienten bestätigt (76 Patientinnen und Patienten seit 2017). Für die AbD zu Brexucabtagen autoleucel wäre daher eine erhebliche Steigerung des Dokumentationsziels mit Annäherung an die Vollständigkeit erforderlich (siehe auch Abschnitt 5.5.2 zur erforderlichen Fallzahl).

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität), Erhebungszeitpunkte

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden derzeit nicht im EMCL-Register erhoben. Diese Endpunkte sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jedoch von großer Bedeutung, insbesondere auch im vorliegenden Fall einer nicht kurativen Therapiesituation. Eine entsprechende Erweiterung ist derzeit nach Angaben der Registerbetreiber jedoch unter anderem aufgrund der unregelmäßigen Erhebungszeitpunkte nicht geplant.

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das EMCL-Register um die Erhebung patientenberichteter Endpunkte erweitert wird, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte für diese und andere relevante Endpunkte.

Erhebung unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nicht im EMCL-Register erhoben. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Brexucabtagen autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Erhebung von UEs jedoch erforderlich. Dies gilt im vorliegenden Fall umso mehr, als dass in der ZUMA-2-Studie unter Brexucabtagen autoleucel schwere (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3 oder höher) und schwerwiegende UEs (SUEs) sehr häufig aufgetreten sind (bei 97 % bzw. 78 % der Patientinnen und Patienten, [13]).

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das EMCL-Register um die Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Dazu gehören Gesamtraten schwerer und schwerwiegender UEs sowie definierte spezifische UEs. Die spezifischen UEs sollten sowohl Brexucabtagen autoleucel als auch die Vergleichstherapien adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

Erhebung von Confoundern

Im EMCL-Register wird als potenzieller Confounder laut Auskunft der Registerbetreiber lediglich der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status berücksichtigt. Die Erhebung von Komorbiditäten soll zudem ab 2022 prospektiv für ausgewählte, jedoch nicht näher beschriebene, Komorbiditäten erfolgen (siehe Anhang C).

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3). Es ist nicht erkennbar, dass für das EMCL-Register eine solche Confounderidentifikation im Vorfeld durchgeführt wurde und diese entsprechend derzeit im Register in hoher Qualität (Vollständigkeit und Richtigkeit) erhoben werden. Dafür sprechen auch die Erfahrungen aus der Nutzenbewertung des G-BA zu Brexucabtagen autoleucel: Dort wurden vom pU Daten aus dem EMCL-Register als Teil der SCHOLAR-2-Studie vorgelegt. Dabei zeigte sich, dass Informationen zu relevanten Confoundern teilweise gar nicht vorhanden waren, teilweise war eine hohe Rate fehlender Werte bei wichtigen Confoundern zu konstatieren.

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass zunächst relevante Confounder systematisch identifiziert werden (siehe auch Abschnitt 5.5.3). Das EMCL-Register sollte dann um die Erhebung der bislang nicht erfassten Confounder erweitert werden.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten werden im EMCL-Register laut Auskunft der Registerbetreiber derzeit händische Plausibilitätsprüfungen und „medical reviews“ eingesetzt. Eine systematische Analyse der Richtigkeit der Daten liege bislang nicht vor.

Für die AbD sollten die kontinuierlichen Maßnahmen mindestens um IT-gestützte Prüfungen und ein Query-System (systematische Klärung von Auffälligkeiten) ergänzt werden. Darüber hinaus wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [3]. Da im Vorfeld der AbD umfangreiche Anpassungen des EMCL-Registers erforderlich sind und der bislang vorhandene Datenbestand daher nicht für die AbD geeignet ist, sollte diese Source Data Verification im Vorfeld der prospektiven Datenerhebung für die AbD geplant und parallel zu dieser durchgeführt werden.

Klinische Krebsregister Deutschland

Der Verbund der Klinischen Krebsregister umfasst prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und damit auch solche mit MCL ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. Sie sind in ihrer derzeitigen Form dennoch nicht als Primärregister für eine AbD zu Brexucabtagen autoleucel geeignet.

Insbesondere ist der gesetzlich festgelegte Basisdatensatz für die AbD nicht umfassend genug [26]. So fehlen wesentliche Informationen zu potenziellen Confoundern, da weder Komorbiditäten noch Laborwerte erhoben werden. Es ist nicht erkennbar, dass für die Indikation MCL Confounder systematisch identifiziert wurden und deren Erhebung dann in den Datensatz integriert wurde. Daten zu patientenberichteten Endpunkten werden in der Regel nicht erhoben. Nebenwirkungsdaten werden zwar im Datensatz erfasst, nach Auskunft der Registerbetreiber jedoch nicht systematisch gemeldet. Eine Abgrenzung der Zulassungspopulation ist nur bedingt möglich, da sich Angaben zur systemischen Therapie nur bei 70 % der Fälle finden und Refraktärität im Datensatz gar nicht abgebildet ist. Zwar liegen zu einzelnen Krebsentitäten spezifische Zusatzmodule vor, z. B. zu Brust- und Darmkrebs [34]. Für das MCL und für Lymphome allgemein gibt es jedoch kein solches Modul.

Darüber hinaus gibt es aufgrund der länderspezifischen Vorgaben keine einheitlichen Melde- bzw. Erhebungszeitpunkte. Dies erschwert die Zusammenführung der Daten aus den jeweiligen Landesregistern, ist für die vorliegende seltene Erkrankung jedoch erforderlich, da sonst keine ausreichend große Fallzahl erreicht werden kann.

Zusammenfassend ist daher der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht MCL-spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, sowie aufgrund der länderspezifischen Melde- und Erhebungszeitpunkte derzeit keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Brexucabtagen autoleucel.

Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern [35]. Denn dort ist beschrieben, dass „bis zum 31. Dezember 2024 ein Konzept zur Schaffung einer Plattform, die eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung der Krebsregisterdaten fördert“ erstellt werden soll.

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Brexucabtagen autoleucel soll mit dem einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [3].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für Brexucabtagen autoleucel qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden. Da keines der identifizierten Indikationsregister in der derzeitigen Form für die AbD geeignet erscheint, kommt für die AbD zu Brexucabtagen autoleucel demnach nur eine prospektive vergleichende Datenerhebung ohne Rückgriff auf retrospektive Daten infrage.

Auch bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Das bedeutet, dass sowohl die Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel als auch die Behandlung mit einer der Therapieoptionen, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zur Verfügung stehen, prinzipiell für alle in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet sein müssen. Für die AbD erscheint es aufgrund der besonderen Voraussetzungen für eine Therapie mit Brexucabtagen autoleucel daher insbesondere wichtig, die Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel zu operationalisieren. Diese Kriterien sind dann bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die Registerstudie insgesamt, d. h. auch für die Vergleichsgruppe, anzuwenden.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Derzeit ist keines der identifizierten Register ohne umfangreiche Anpassungen als primäre Datenquelle für die AbD zu Brexucabtagen autoleucel geeignet.

Das EMCL-Register könnte mittelfristig die primäre Datenquelle zur Durchführung einer AbD darstellen, sofern die im Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt wurden. Da

es sich dabei um erhebliche Anpassungen handelt, wird empfohlen, vor diesen Anpassungen das Studienprotokoll und den statistischen Analyseplan für die AbD zu erstellen und darauf basierend die für die AbD notwendigen Anpassungen des EMCL-Registers zu prüfen und umzusetzen.

Der Verbund der Klinischen Krebsregister könnte langfristig die primäre Datenquelle zur Durchführung einer AbD zu Brexucabtagen autoleucel darstellen. Voraussetzung dafür ist insbesondere, dass die im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten vorgesehene Plattform auch kurzfristige Datensatzanpassungen und -erweiterungen ermöglichen wird, sofern dies fragestellungsspezifisch erforderlich ist und die notwendigen Daten nicht durch Zusammenführung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität (Vollständigkeit und Richtigkeit) erhalten werden können. Bei einer seltenen Erkrankung wie im vorliegenden Fall dürfte sich diese Anpassung zudem nicht auf einzelne Landesregister, Zentren oder Versorgungsebenen beschränken, da für die AbD nahezu eine Vollzähligkeit der Patientinnen und Patienten erreicht werden muss (siehe Abschnitt 5.5.2).

Einbindung weiterer Register

Unter der Annahme, dass das EMCL-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, kann die AbD durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind. Dies gilt auch für das von der EMA auferlegte Register zur Durchführung der beiden Registerstudien, wobei die Datenerhebung ohnehin jeweils auf die Vergleichstherapien erweitert werden müsste.

Datenerhebung und Datenauswertung

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

Ob die im jeweiligen Register erhobenen Daten den Anforderungen für die AbD entsprechen, sollte durch Abgleich der im Protokoll zur Registerstudie formulierten Anforderungen mit dem jeweiligen Registerprotokoll geprüft werden. Es sollte zudem anhand der allgemeinen Qualitätskriterien für Register (siehe [3]) geprüft werden, ob durch entsprechende Schritte wie z. B. Schulung, Plausibilisierung und Querys das Ziel einer hohen Datenqualität im Register unterstützt wird.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen

aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [36]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Brexucabtagen autoleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Brexucabtagen autoleucel) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Mealstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [37].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das EMCL-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Brexucabtagen autoleucel beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

In der vorliegenden Fragestellung befinden sich die Patientinnen und Patienten in einer späten Behandlungslinie und weisen ein fortgeschrittenes Erkrankungsbild auf. Ein wesentliches Therapieziel ist somit die Verlängerung der Überlebenszeit. Aus den Ergebnissen der Studie ZUMA-2 lässt sich für das Gesamtüberleben eine mögliche Plateaubildung frühestens 36 Monate nach Studieneinschluss postulieren [13]. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser

Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5 bis 10 [38]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, wird eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Mortalität für einen Vergleich von Brexucabtagen autoleucel gegenüber der Vergleichstherapie vorgenommen. Dazu werden die Ergebnisse der Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 herangezogen, die der pU im Rahmen der Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel vorgelegt hatte [5]. In der ZUMA-2-Studie (Brexucabtagen autoleucel) lag der Anteil der verstorbenen Patientinnen und Patienten nach 36 Monaten bei etwa 42 % (Datenschnitt: 31. Dezember 2020) [13]. Im Vergleich dazu lag der Anteil in der SCHOLAR-2 Studie (Vergleichstherapie) bei etwa 64% (unter Verwendung der Adjustierungsmethode IPW) [6]. Aus diesen Ereignishäufigkeiten (42 % bzw. 64 %) ergibt sich als Effektschätzung ein HR von etwa 0,53 (unter Annahme exponentialverteilter Daten). Diese Effektschätzung liegt bereits oberhalb der verschobenen Hypothesengrenze von 0,5. Der zu erwartende Effekt ist daher potenziell nicht groß genug, um in einer AbD, die derzeit gemäß § 35 SGB V ausschließlich einen nicht randomisierten Vergleich vorsieht, einen Vorteil von Brexucabtagen autoleucel gegenüber der Vergleichstherapie ausreichend sicher nachzuweisen.

Berücksichtigt man bei den Ereignishäufigkeiten aus den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 jedoch die Unsicherheit in der jeweiligen Schätzung jeweils zugunsten von Brexucabtagen autoleucel, ergibt sich folgende Konstellation: Unter der Annahme einer um 10 Prozentpunkte geringeren Ereignishäufigkeit unter Brexucabtagen autoleucel und einer um 10 Prozentpunkte höheren Ereignishäufigkeit unter der Vergleichstherapie ergäben sich korrigierte Ereignishäufigkeiten von 32 % für Brexucabtagen autoleucel bzw. 74 % für die Vergleichstherapie mit einem daraus resultierenden HR von 0,29 (unter Annahme exponentialverteilter Daten). Unter Annahme üblicher Werte für das Signifikanzniveau (5 % 2-seitig) und der Power (80 %), ergibt sich daraus für eine Cox-Regression mit verschobener Nullhypothese $HR = 0,5$ ein benötigter Stichprobenumfang von etwa 95 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm (entspricht etwa 100 Ereignissen).

Die jährlich zu erwartende Patientenzahl für die vorliegende Indikation wird auf circa 130 GKV-Patientinnen und Patienten geschätzt [39]. Bei einer 2-jährigen Rekrutierungszeit wären ca. 260 Patientinnen und Patienten zu erwarten. In diesem Zeitraum könnte der beschriebene Stichprobenumfang von insgesamt 190 Patientinnen und Patienten erreicht werden, sofern für das zugrundeliegende Register nahezu Vollzähligkeit der Dokumentation gewährleistet ist und die jeweiligen Therapieoptionen (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) annähernd gleichverteilt eingesetzt werden.

5.5.3 Auswertung der Daten

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

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Brexucabtagen autoleucel soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [40]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

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

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [41,42],

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

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind. Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [43], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [44]. Auf Basis des in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Umfangs der Datenerhebung ist zu erwarten, dass Fallzahl und Ereigniszahl für eine angemessene Confounderadjustierung ausreichend groß sein werden.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

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

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Brexucabtagen autoleucel als auch für die Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen. Im vorliegenden Fall besonderer Anforderungen an eine Therapie mit Brexucabtagen autoleucel ist der Nachweis der Positivität über zu definierende und zu dokumentierende Eignungskriterien nachzuweisen (siehe auch Abschnitt 5.4.3.2).
- 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 [45]. 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 und die Fragestellung muss überdacht werden.

Beobachtungsbeginn und Auswertungspopulation

Die Behandlung mit CAR-T-Zell-Präparaten im Allgemeinen und mit Brexucabtagen autoleucel im Speziellen kann nicht unmittelbar nach der Entscheidung für eine CAR-T-Zell-Therapie begonnen werden. Im Vorfeld der Behandlung sind umfangreiche Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich [46]. Diese können mehrere Wochen in Anspruch nehmen. In der vorliegenden Indikation besteht daher ein relevantes Risiko, vor Anwendung der CAR-T-Zellen zu versterben. Für die Vergleichstherapie besteht eine solche Latenzzeit für einen Großteil der aufgeführten Therapieoptionen nicht.

Es ist daher erforderlich, für beide Behandlungsgruppen gleichermaßen den Zeitpunkt der Therapieentscheidung als Beobachtungsbeginn im Sinne eines Intention to treat-Prinzips zu wählen. Der Zeitpunkt der Therapieentscheidung sollte ebenfalls dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sowie der Zuordnung zur jeweiligen Behandlungsgruppe (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) entsprechen.

Als Operationalisierung für Datum und Ergebnis der Therapieentscheidung könnte die Entscheidung des Tumorboards herangezogen werden.

Berücksichtigung „historischer“ Daten zur patientenindividuellen Therapie

Wie in Abschnitt 5.5.1.1 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Brexucabtagen autoleucel sollte daher ausschließlich mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

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

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt 5.5.3 beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Diskussion

Das vorliegende Konzept zur AbD von Brexucabtagen autoleucel wurde zur Umsetzung von § 35a SGB V im G-BA erstellt. Es bildet die Fragestellung in einem PICO ab und enthält Empfehlungen zu Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, zur Methodik und zur Auswertung der Daten aus der Erhebung.

Studien aus Auflagen der Zulassungsbehörden für Nutzenbewertung nicht ausreichend

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Brexucabtagen autoleucel, die sich aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Dabei ist das Ziel, zu klären, inwieweit die Fragestellung der Datenerhebung (auch kurzfristig) mithilfe dieser Studien beantwortet werden kann. Im vorliegenden Fall hat diese Überprüfung ergeben, dass die beauftragten Studien nicht geeignet sind, die Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Brexucabtagen autoleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren (siehe Abschnitt 5.3.3). Ursache dafür ist unter anderem die unterschiedliche Fragestellung von Zulassung und Nutzenbewertung. Denn die von der EMA geforderten Registerstudien sind primär auf eine Datenerhebung zu Brexucabtagen autoleucel ausgerichtet, nicht aber auf eine Datenerhebung für einen Vergleich von Brexucabtagen autoleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wesentliche Erweiterung der bestehenden Indikationsregister erforderlich

Ein wichtiges Instrument für AbDs sind Indikationsregister, in denen die Datenerhebung als Registerstudie durchgeführt werden kann. Damit die erhobenen Daten in einer Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens beitragen können, müssen in den Registern die notwendigen Daten in ausreichendem Umfang und in ausreichender Qualität erhoben werden, und die Register müssen allgemein anerkannte Qualitätskriterien erfüllen [3]. Die Identifizierung und Bewertung vorhandener MCL-Register ist deshalb ein wichtiger Bestandteil dieses Berichts. Aus dieser Beurteilung hat sich ergeben, dass keines der bestehenden Register ohne weitreichende Anpassungen als primäre Datenquelle für die AbD geeignet ist. Für das EMCL-Register wäre dies mittelfristig möglich, jedoch wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte, Confounder), des Dokumentationsziels (nahezu Vollzähligkeit), der Erhebungsstruktur (feste Erhebungszeitpunkte) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich. Für den Verbund der Klinischen Krebsregister wären ebenfalls umfangreiche Anpassungen erforderlich, die allerdings durch die gesetzliche Bindung an den Basisdatensatz, aber auch durch die länderspezifischen Unterschiede in Datenerhebung und -qualität, nicht ohne weiteres mittelfristig umsetzbar erscheinen. Perspektivisch könnte jedoch durch das Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten und dort insbesondere durch die Forschungsplattform („Stufe 2“, [35]) zukünftig erreicht werden, dass der Verbund der Klinischen Krebsregister als Primärregister für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a SGB V zur Verfügung stehen kann.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle und weniger aufwändige Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [2]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall sind sowohl die Erweiterung des Datensatzes für relevante Confounder (da diese derzeit nicht in den potenziell geeigneten Registern in ausreichendem Umfang erhoben werden) als auch die notwendige Fallzahl (da der erwartete Effekt potenziell nicht ausreichend groß ist) bedeutsame Hürden für die Durchführung einer AbD als Studie ohne Randomisierung und damit für eine AbD zu Brexucabtagen autoleucel unter den derzeitigen gesetzlichen Rahmenbedingungen.

Für eine hypothetische registerbasierte RCT wäre bei Annahme eines Mortalitätseffekts von $HR = 0,53$ (abgeleitet aus den Daten der Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2, siehe Abschnitt 5.5.2) der Einschluss von 75 Patientinnen und Patienten je Behandlungsarm erforderlich. Dies ist neben der ohnehin geringeren Datenmenge (Confounder) eine um ca. 20 % geringere Fallzahl verglichen mit dem im vorliegenden Konzept beschriebenen nicht randomisierten Vergleich trotz Annahme einer geringeren Effektstärke. Das vorliegende Beispiel unterstreicht daher, dass zukünftig AbDs auch als registerbasierte RCTs möglich sein sollten. Denn diese Art der Studien vereint ressourcensparend Ergebnissicherheit und Versorgungsnähe, was auch international beschrieben ist und umgesetzt wird [47].

7 Fazit

Das Konzept zur AbD für Brexucabtagen autoleucel hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|---|--|
| P(opulation) | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen |
| I(ntervention) | Brexucabtagen autoleucel |
| C(omparator) | Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation (SZT) |
| O(outcome) | Mortalität Gesamtüberleben Morbidität Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation | |

Art und Methodik der Datenerhebung

- nicht randomisierter Vergleich von Brexucabtagen autoleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie
- Keines der bestehenden Indikationsregister ist derzeit ohne weitreichende Anpassungen als primäre Datenquelle für die AbD geeignet. Die AbD ist daher nur als prospektive Datenerhebung ohne Rückgriff auf „historische“ Daten sinnvoll.
- Das EMCL-Register kann mittelfristig potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte, Confounder), des Dokumentationsziels (nahezu Vollzähligkeit), der Erhebungsstruktur (feste Erhebungszeitpunkte) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.

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

- Bei einer Inzidenz von ca. 130 GKV-Patientinnen und Patienten pro Jahr ist voraussichtlich eine Rekrutierungszeit über ca. 2 Jahre erforderlich, sofern nahezu Vollzähligkeit der Datenerfassung erreicht werden kann und die jeweiligen Therapieoptionen (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) annähernd gleichverteilt eingesetzt werden.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Einschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten und Zuordnung zur jeweiligen Behandlungsgruppe (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) für beide Gruppen: Zeitpunkt der Therapieentscheidung, nicht des Therapiebeginns, im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips
- 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

8 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. 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: 27.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (rezidiviertes oder refraktäres Mantelzelllymphom) [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5050/2021-10-07_AM-RL_Brex-Cel_Einleitung-Verfahren.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten) [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4964/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8019/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_ZD.pdf.
7. European Medicines Agency. Tecartus: CHMP assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 09.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+Cells) [online]. 2020 [Zugriff: 09.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/tecartus-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
9. Food and Drug Administration. Tecartus; Approval Letter [online]. 2020 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/140415/download>.

10. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments; Product: Tecartus (brexucabtagene autoleucel) [online]. [Zugriff: 20.01.2022]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
11. Gilead Sciences. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus); Modul 4A; Rezidiertes oder refraktäres MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4478/2021-02-15_Modul4A_Tecartus.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4479/2021-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive%20Zellen_D-633.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4707/2021-08-05_Amendment-G-BA_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633.pdf.
14. Kite, A Gilead Company. Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313>.
15. Kite Pharma. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2) [online]. [Zugriff: 20.01.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27.
16. European Mantle Cell Lymphoma Network. [Zugriff: 14.01.2022]. URL: <https://www.european-mcl.net/>.
17. German Lymphoma Alliance. Register der German Lymphoma Alliance [online]. [Zugriff: 14.01.2022]. URL: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/Register.html>.
18. Klinik für Hämatologie & Onkologie Hirslanden Zürich. Klinische Studien [online]. [Zugriff: 14.01.2022]. URL: <https://www.kho.ch/de/klinische-studien>.
19. German Lymphoma Alliance. Newsletter 2/2021 [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2022]. URL: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/media/9987299D-5A6E-857B-31F5-0653CA25BD74/180/130/GLA-Newsletter-02-2021.pdf>.
20. Carreras E, Dufour C, Mohty M et al. The EBMT Handbook; Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham: Springer; 2019.

21. European Society for Blood and Marrow Transplantation. [Zugriff: 21.03.2022]. URL: <https://www.ebmt.org/>.
22. Deutsches Register für Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2020 [online]. [Zugriff: 20.01.2022]. URL: <http://www.drst.de/drst/download/jb2020.pdf>.
23. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. Current Uses of CAR T-cell Therapies in the US; 2020 Cellular Therapy Summary Slides [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2022]. URL: https://www.cibmtr.org/About/WhatWeDo/CIDR/Documents/CT_SummarySlides_2020_final%20updates_final.pptx.
24. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR) shares knowledge [online]. 2022 [Zugriff: 23.03.2022]. URL: <https://www.cibmtr.org/About/WhatWeDo/CIDR/Pages/default.aspx>.
25. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Krebsregister zeigen Versorgung [online]. 2020 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/8_BOQK_2020/.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 26.08.2021]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
27. Deutscher Bundestag. Verbände begrüßen ge-plan-te Zusammen-führung von Krebs-registerdaten [online]. 2021 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw18-pa-gesundheit-krebsregister-836080>.
28. GKV Spitzenverband. Klinische Krebsregister; Förderung durch die gesetzlichen Krankenkassen [online]. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung_2/klinisches_krebsregister.jsp.
29. Resnischek C, Löffler L, Stader F. Stand der klinischen Krebsregistrierung zum 31.12.2019; Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien [online]. 2020 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/08-2020_Prognos-Gutachten_klinische_Krebsregister.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL); CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8027/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie-Anlage-1_WZ.pdf.

31. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG) [online]. 2013 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl113s0617.pdf.
32. AG Kommunikation der Plattform § 65c. Plattform §65c [online]. [Zugriff: 07.03.2022]. URL: <https://plattform65c.de/>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beauftragung IQWiG: Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertungen zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse [online]. 2021 [Zugriff: 18.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4770/>.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung Module zur Dokumentation des Brust- und Darmkrebses in Ergänzung des aktualisierten einheitlichen onkologischen Datensatzes der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) [online]. 2015 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Kolorektal.pdf>.
35. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.
36. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
37. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
38. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 29.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-08_autologe-anti-cd19-transduzierte-cd3-positive-zellen_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
40. 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://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.

41. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
42. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
43. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
44. 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://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
45. 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: 15657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15657>.
46. Gilead Sciences. Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 2 [online]. 2021 [Zugriff: 18.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4476/2021-02-15_Modul2_Tecartus.pdf.
47. Foroughi S, Wong HL, Gately L et al. Re-inventing the randomized controlled trial in medical oncology: The registry-based trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; 14(6): 365-373. <https://dx.doi.org/10.1111/ajco.12992>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung

| Quelle | Suchdatum | Relevante Treffer ^a | Vorgehen |
|---|-----------------------|--------------------------------|--|
| Übersichten von Registern | | | |
| Orphanet https://www.orpha.net/ | 07.01.2022 | 2 | Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: Mantelzell-Lymphom, ORPHA:52416 |
| EnCEPP http://www.encepp.eu | 07.01.2022 | 0 | Type of resource: data source Suchbegriff: mantle cell lymphoma, non-hodgkin lymphoma |
| IRDiRC https://irdirc.org/ | 07.01.2022 | 0 | IRDiRC Regocnized Resources, Browsen der Website |
| IACR http://www.iacr.com.fr | 07.01.2022 | 0 | Search: mantle cell lymphoma |
| Ausgewählte Webseiten | | | |
| Google https://www.google.de | 07. und 08.01.2022 | 11 | Suchbegriffe: Register Mantelzell Lymphom, Car T Register, Non-Hodgkin Lymphom, Registry Mantle Cell Lymphoma, Car T registry, non-hodgkin lymphoma registry |
| Bibliografische Datenbanken | | | |
| MEDLINE | 06.01.2022 | 0 | Suchstrategie siehe Anhang B.1 |
| Studienregister | | | |
| ClinicalTrials.gov | 06.01.2022 | 0 | Suchstrategie siehe Anhang B.2 |
| Expertenbefragung | | | |
| Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie | 16.08.2021 | 2 | Informationen zu Datenerfassung und -auswertung wurden übermittelt. |
| Deutsche Register für Stammzelltransplantation | 20.01.2022 | | |
| a. Dubletten werden nicht aufgeführt. | | | |

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 05, 2022>

| # | 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 |

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

| Suchstrategie |
|--|
| Mantle Cell Lymphoma AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes" |

Suche nach Studien zu Brexucabtagen autoleucel

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

| Suchstrategie |
|--|
| (Brexucabtagene OR CAR t cell OR anti CD19 OR KTE-X19) AND Mantle Cell Lymphoma |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

| Suchstrategie |
|--|
| (Brexucabtagene* OR (CAR t cell*) OR (anti* CD19) OR anti-CD19 OR KTE-X19 OR (KTE X19) OR KTEX19) AND (Mantle Cell Lymphom*) |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

| Suchstrategie |
|---|
| (Brexucabtagene OR CAR t cell OR anti CD19 OR anti-CD19 OR KTE-X19 OR KTE X19 OR KTEX19) AND Mantle Cell Lymphoma |

Anhang C Rückmeldung zum EMCL-Register

Nachfolgend ist der zum EMCL übermittelte, ausgefüllte Fragebogen dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch zu Zwecken einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a (3b) SGB V in Hinsicht auf die genannte Patientenzielgruppe (Erwachsene mit MCL) geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass dieser Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

Bitte kreuzen Sie die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lassen sich in Ihrem Patientenregister Daten zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen, abgrenzen?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

2. Sind in Ihrem Patientenregister bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, CAR-T-Zelltherapien dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

Erste Daten, zunehmend ab Q2/2022

3. Sind in Ihrem Patientenregister für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, alternative Therapien zu einer CAR-T-Zelltherapie dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

4. Sind in Ihrem Patientenregister für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

5. Ist aus der Dokumentation in Ihrem Register für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, die Therapielinie eindeutig ersichtlich?

nein ja

6. Wird dokumentiert, welche Therapien erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, in den bislang dokumentierten Therapielinien bereits erhalten haben?

nein ja

7. Werden die Gründe für die gewählte Therapie je Therapielinie aufgeführt (z. B. reduzierter Allgemeinzustand)?

nein ja

8. Sind in Ihrem Patientenregister für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, Labordaten dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 2022 weiter

falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird: bisher nur BB und LDH, prospektiv werden wir weitere Daten erfassen (Crea, Leber), bei jeder neuen Therapiesituation, aber nicht während der Therapie

9. Sind in Ihrem Patientenregister für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, Pathologiebefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

Kommentar: nicht wörtlich, aber ob, wo, ob Restmaterial und welcher Befund, plus Marker wie Ki67, Cyclin D1

falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

10. Sind in Ihrem Patientenregister für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, molekulargenetische Tumorbefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird: TP53, t(11;14)

11. Sind in Ihrem Patientenregister für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, Bildgebungsbefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird: (remissionen schon, aber deskriptiv – z.B. bestes Ansprechen (investigator judgement))

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, auch Daten zu PRO (Patient Reported Outcomes) zur Symptomatik oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related QoL)? Bitte erläutern Sie das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

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

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

Therapiebeginn und Ende jeder einzelnen Therapielinie

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):
Schema, Therapiebeginn und Ende, Zyklenzahl, allerdings keine Pausen und
Dosismodifikationen

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

15. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

16. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

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

nein ja ja, in Form von ICD 10 Codierungen
ab 2022 prospektiv, ausgewählte Komorbiditäten mit ggf. Therapierelevanz

18. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Jede neue Therapie, jede Remission, Krankheitscharakteristika in jeder Linie.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

19. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Anlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen?

Jedes Rezidiv, neue Therapie, Progress, 1 x jährlich verfügbare Daten, sonst keine definierten Zeitpunkte

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja

Zumindest nur zum Teil.

21. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, erhoben?

Gesamte Patientenkarriere, ED – bis Tod oder LTFU

22. 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? Wie wurden diese Confounder identifiziert (z. B. durch systematische Recherchen nach Beobachtungsstudien, Expertenpanel)

ECOG – in der Onkologie weit verbreitet und üblich

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

- Patientinnen und Patienten/Angehörige und Therapeuten Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen und Therapeuten Dokumentarinnen/Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

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

- nein ja ja, als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

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

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: s. Protokoll und Kommentarfunktionen Itemlist

26. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

- nein ja ja, als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL: wird gerade aktualisiert, wird nachgereicht

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

- nein ja

falls ja, bitte beschreiben Sie kurz das Vorgehen: Bei Zentreneröffnung oder bei Bedarf.

28. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die registrierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen?

nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: Protokoll

29. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein ja teilweise

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

Händische Plausibility checks, medical review

30. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?

Keine systematische Analyse vorhanden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

31. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?

nein ja teilweise

Versionierungssystem vorhanden. Alles 100% getrackt, aber für das menschliche Auge schwer lesbar. Bei gezielten Fragen müsste die Darstellung sehr aufwendig angepasst werden.

Kein change controll bzw. change management vorhanden.

Ggf. Verweis auf Dokument:

32. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Kontrolle erfolgt formal durch EMCL-Steering-Board, Sponsor: Universitätsmedizin Mainz

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja unklar wahrscheinlich ja,
verschiedene Projektkooperationen mit industriellen Partnern, Grundfinanzierung durch
EMCL, ggf. GLA. Vorhandene Daten sind allerdings gesichert (Sicherstellung durch UMM)

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

a) Innerhalb von ca. 2-3 Monaten

b) Innerhalb von ca. 1 Monaten

35. 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):

Finanzierung der Programmierung und des Doku-Aufwandes der Zentren.

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

36. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für erwachsene Patientinnen und Patienten
mit rezidiertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die
einen BTK-Inhibitor einschließen, in Hinsicht auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Vollständigkeit lässt im Verlauf meist etwa nach.

37. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt
für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL nach
zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: bisherige Erfahrung

38. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Händische Plausibility Checks und Medical review.

39. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

nein ja, und zwar (bitte erläutern):

Nein, aktuell gibt es keine Verfahren zur Verhinderung von Mehrfachregistrierungen in EMCL. Aber vor der Auswertung können im Export verschieden Patientencharakteristika verglichen werden und Doppelte so höchstwahrscheinlich von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

41. Bestehen in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Teil 3: Registrierte Patienten

42. Sind in ihrem Patientenregister erwachsene Patientinnen und Patienten aus Deutschland mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen registriert und wenn ja, wie viele?

nein ja, und zwar 76 (Anzahl), erfasst seit dem Jahr 2017-

43. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:
Diese Frage ist kaum sicher zu beantworten, bei CAR jetzt besser, weil initiatives Projekt. Autologe in der Regel Teil der Primärtherapie und sehr gut erfasst. Allo SZT wird dokumentiert, allerdings unklar welchen Anteil an der Gesamtzahl erfasst wird.

a. Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

b. Patientinnen und Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapie erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

c. Patientinnen und Patienten, die eine sonstige Therapie erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

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

44. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der im Register dokumentierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, ein?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: ca. 10-15% der deutschen Patienten werden angestrebt.

45. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen?

nein ja unklar

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung

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

 nein ja

Wird in Bezug auf allogene SZT und CAR jetzt einprogrammiert.

47. Liegt für die erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, 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 - zumindest perspektivisch

48. Wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, sind in Ihrem Register registriert, die die folgenden Therapien erhalten (haben)?

a. Stammzelltransplantation: 35

b. CAR-T-Zelltherapie: 2

c. Sonstiges:

49. Sind die erhobenen Daten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen und mit einer Stammzelltransplantation, einer CAR-T-Zelltherapie und denen, die mit einer sonstigen Therapie behandelt wurden, konsistent/gleichartig?

 nein ja

Anhang D Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern Deutschland**Fragebogen für Patientenregister**

zu erwachsenen Patienten mit CAR-T-Zelltherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B)

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch zu Zwecken einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a (3b) SGB V in Hinsicht auf die genannte Patientenzielgruppe (Erwachsene mit DLBCL, PMBCL, FL3B) geeignet sein könnte.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

Bitte kreuzen Sie die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Sind in Ihrem Patientenregister Daten zu erwachsenen Patienten mit DLBCL (C83.3¹), PMBCL (C85.2) und FL3B (C82.4) dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
2. Sind in Ihrem Patientenregister bei Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B CAR-T-Zelltherapien dokumentiert?
 nein ja (in der Regel ja) noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
3. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B alternative Therapien zu einer CAR-T-Zelltherapie dokumentiert?

¹ ICD 10 Codes in Klammern

- nein ja (in der Regel ja) noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Da nicht immer eine sichere Aussage zu Rezidiven vorliegt oder die Therapielinien auch unvollständig gemeldet werden, lässt sich nicht sicher sagen, ob und wann es sich um alternative Therapien zur CAR-T-Zelltherapie handelt.

4. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____
5. Ist aus der Dokumentation in Ihrem Register für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B die Therapielinie eindeutig ersichtlich?
 teilweise nein teilweise ja
6. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B Labordaten dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____
7. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B Pathologiebefunde dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____
8. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B molekulargenetische Tumorbefunde dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab **2022, ab**

3.0.0 onkologischer BDS

9. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B Bildgebungsbefunde dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____
10. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B auch Daten zu PRO (Patient Reported Outcomes) oder gesundheitsbezogener Lebensqualität (Health-related QoL)?
 nein (in der Regel nein) ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

11. Falls Sie die vorhergehende Frage bejaht haben oder eine entsprechende Erhebung solcher Daten beabsichtigen, bitte führen Sie auf, welche Skalen / Erhebungsinstrumente Sie dafür einsetzen (wollen)?

-

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

nein ja (in der Regel ja) teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Datumsangaben sind obligat für Diagnose, Morphologie, Therapiebeginn und -ende sowie für therapierelevante Änderungen des Erkrankungsstatus (Rezidiv, Progress)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

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

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

Wirkstoff, Datum und Änderung der Therapie sind vorhanden, aber keine Dosisangaben.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

14. Werden unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B systematisch erfasst?

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

Lt. Basisdatensatz ist für Systemische Therapie die Angabe v. Nebenwirkungen nach CTC Grad vorgesehen, diese werden jedoch nicht systematisch gemeldet.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

teilweise nein teilweise ja

16. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patienten?

nein

ja

ja, in Form von ICD 10 Codierungen

17. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation bei Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Tumorstatus (Remission/ Progression/ Rezdiv), Life-Status

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Landeskrebsregistergesetze

18. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Anlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B?

Diagnose, histologische Sicherung, Therapiebeginn, Therapieende, Änderung im Verlauf einer Tumorerkrankung (wie beispielsweise das Auftreten von Rezidiven, Metastasen, Voranschreiten der Tumorerkrankung, teilweise oder vollständige Tumorremission und Nebenwirkungen), Tod

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Landeskrebsregistergesetze

19. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten zu Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B erhoben?

Unterschiede je nach Krebsregister; meistens bis zum Tod des Patienten

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

- Patient/Angehöriger Ärzte / Therapeuten Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Ärzte/Melder melden zu definierten Meldeanlässen die Daten an das Klinische Krebsregister, wo sie von Medizinischen Dokumentaren in die Tumordokumentationsdatenbank übertragen werden. Prüfarzte stehen den Eingebenden zur Seite.

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

- nein ja (in der Regel ja) ja, als Anlage

beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL: www.basisdatensatz.de

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

- teilweise nein teilweise ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: *Manual der Krebsregistrierung, Beschlüsse der Plattform §65c, Landeskrebsregistergesetz mit zugehöriger Rechtsverordnung*

23. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

- nein ja (in der Regel ja) ja, als Anlage

beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

<https://www.gekid.de/manual-der-krebsregistrierung>

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

- nein ja

25. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die registrierten Patienten?

- nein ja (in der Regel ja)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Manual der Krebsregistrierung, Beschlüsse der Plattform §65c, Landeskrebsregistergesetz mit zugehöriger Rechtsverordnung

26. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein

ja (in der Regel ja)

teilweise

IT-gestützte Prüfungen, inhaltliche Prüfungen durch Prüfärzte und bei Bedarf Rückfragen bei Meldern

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

27. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?

Fortlaufende Eingabeprüfung, Plausibilitätsprüfungen, Arbeitslisten

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

28. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?

nein

ja

teilweise

Ggf. Verweis auf Dokument:

ADT/GEKID-Basisdatensatz

29. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Das Krebsregister arbeitet auf Basis eines gesetzlichen Auftrags, für Datennutzungen wurde ein Beirat eingerichtet, der über die Freigabe entscheidet

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Landeskrebsregistergesetze

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

- nein ja (in der Regel ja) unklar

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

Innerhalb von ca. 3 Monaten (*Antworten variieren von 1 Monat bis zu 12 Monaten*)

32. 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?

- teilweise nein ja teilweise ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Nur im Rahmen der gesetzlichen Aufgaben und des Merkmalsumfangs des ADT/GEKID-Basisdatensatzes

und mit folgender Frist: _____ - _____ Monate

33. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B in Hinsicht auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?

- sehr gut gut (in der Regel) befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Sehr gut in Bezug auf Patient:innen mit Wohnsitz im Bundesland, bisher mangelhaft für auswärtige Patient:innen

34. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B entstehen?

- sehr gut gut (in der Regel gut) befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Vollständigkeit ist abhängig vom Meldeanlass und vom Leistungserbringer

35. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B?

sehr gut teilweise gut teilweise befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Heterogene Meldungen, Progressionen/Transformationen sind nicht immer vollständig und einheitlich dokumentiert – manchmal als Progression, manchmal als Mehrfachtumor

36. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut teilweise gut teilweise befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Einschätzung begründet sich auf die unterschiedlichen Anfänge der einzelnen Meldungen von Therapiedaten.

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

nein ja, und zwar (bitte erläutern):

Record-Linkage-Verfahren mit Kontrollnummern

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: *Manual der Krebsregistrierung | GEKID - Homepage*

38. Bestehen in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein

ja (in der Regel ja)

Teil 3: Registrierte Patienten

39. Sind in ihrem Patientenregister Patienten aus Deutschland mit DLBCL, PMBCL und FL3B und wenn ja, wie viele?

nein ja, und zwar:

von Fällen im zweistelligen Bereich bis fünfstelligen Bereich (Anzahl), erfasst seit dem Jahr : 2002; 2014; 2016 und 2018 (jedes Bundesland unterschiedlich je nach Struktur)

40. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B?

nein teilweise ja teilweise unklar

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Gesetzliche Meldepflicht liegt zwar vor, manche Krebsregister sind sich aber unsicher, ob die Vollständigkeit davon berührt, ist.

41. Sind in ihrem Patientenregister Patienten aus Deutschland mit DLBCL, PMBCL und FL3B, die keine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben?

nein ja, und zwar

ungefähr von Fällen im zweistelligen Bereich bis fünfstelligen Bereich (Anzahl)

42. Falls Sie mit „ja“ geantwortet haben, sind die erhobenen Daten bei Patienten mit CAR-T-Zelltherapien und denen ohne diese Therapie konsistent/gleichartig?

teilweise nein teilweise ja

Es bestehen Unterschiede in Vollständigkeit und Datenqualität der Meldungen an das Krebsregister zwischen den Leistungserbringern. Für manche Krebsregister unklar.

Anhang E Ergänzende Angaben zu den Klinischen Krebsregistern Deutschland

Nachfolgend ist das Antwortschreiben der Plattform § 65c der Klinischen Krebsregister Deutschland zu konkreten Fragen zur Abgrenzung des Anwendungsgebiets von Brexucabtagen autoleucel dargestellt.

Anfrage an die Plattform § 65c:

*Lassen sich von dem insgesamt erfassten Patient*innen mit Diagnose „Mantelzell-Lymphom“ diejenigen eindeutig abgrenzen, bei denen eine neue Therapie aufgrund eines Rezidivs oder wegen Refraktärität begonnen wurde, und zwar nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor einschließen?*

*Wie hoch ist der Anteil an den insgesamt mit Mantelzelllymphom erfassten Patient*innen ist, bei denen diese Abgrenzung eindeutig möglich ist?*

*Für diejenigen Patient*innen, bei denen eine solche Abgrenzung nicht möglich ist, wäre es hilfreich zu wissen, was die Hauptgründe sind, und zwar inhaltlich (Feststellung Rezidiv? Feststellung Refraktärität? Therapielinie? Vorbehandlung?) sowie strukturell (im Datensatz nicht möglich? Unvollständige Meldungen? Fehlerhafte Meldungen? Anamnese ab Erstdiagnose im Register nicht vollständig?).*

Beantwortung der Frage:

Da eine schnelle Rückmeldung auf die kurzfristige Anfrage gewünscht wurde, wurde zur Beantwortung die Datenbasis aus MV, NI und BE/BB grob analysiert.

Zunächst lässt sich sagen, dass in allen drei Registern Best-Of-Datensätze zu Fällen mit der Diagnose „Mantelzell-Lymphom“ in einer erwartbaren Anzahl nach Landesgröße und Inzidenz aus den letzten Jahren vorliegen.

Angaben zur systemischen Therapie sind bei etwa 70 % der gemeldeten Tumorfälle zu finden. Bei etwa 40 % der Fälle lagen mindestens zwei Therapiemeldungen oder mehr vor.

Informationen zu Rezidiven liegen vor. Anhand des Datums der jeweiligen Therapiemeldungen lässt sich durchaus unterscheiden, ob eine Therapie, die einen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor einschließt, vor oder nach dem Rezidiv begonnen wurde.

Die Feststellung der Refraktärität lässt sich allerdings nur schwierig aus den Daten sicher ableiten bzw. folgern. Eine Variable „Refraktärität“ ist im onkologischen Basisdatensatz nicht enthalten.

Eine möglichst eindeutige Abgrenzung wird vermutlich bei denjenigen Fällen möglich sein, bei denen zwei oder mehr Therapiemeldungen vorliegen. Bei etwa 40 %. Tendenz steigend.

Je aktueller das Diagnosejahr gesetzt wird, desto vollständiger liegen die Daten vor, da die Melderinnen und Melder immer besser geschult und Meldelücken von den Krebsregistern geschlossen werden. Rezidive können mit der Zeit genauer von den Primärtumoren unterschieden werden. Durch den registerübergreifenden Datenaustausch zwischen den Landeskrebsregistern werden Patientenhistorien und Therapieverläufe vollständiger abgebildet.

So sieht der Stand nach einer ersten groben Analyse aus. Da das Bild in allen drei Registern recht ähnlich war, gehen wir davon aus, dass die Situation in den anderen Krebsregistern ähnlich ist.



Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
Vergleichstherapie**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2021-B-316-z Autologe Anti-CD-19-
transduzierte CD3+ Zellen**

I. Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen [zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzelllymphoms]

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:

- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)
- Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016)

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: | |
| Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen N.N. Tecartus | <u>Anwendungsgebiet laut Zulassung</u> 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. |
| Mantelzell-Lymphom | |
| 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 generisch | 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. |
| 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. |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---------------------------------------|--|
| 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: <ul style="list-style-type: none"> • refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen |
| Doxorubicin L01DB01 generisch | • hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome |
| 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 generisch | Hämatologie/Onkologie [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...] |
| 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: <ul style="list-style-type: none"> – maligne Non-Hodgkin-Lymphome [...] |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|--|---|
| 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 hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter |
| Etoposid L01CB01 generisch | – Remissionsinduktion bei Nicht-Hodgkin- Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad, |
| Ifosfamid L01AA06 Holoxan | <u>Non-Hodgkin-Lymphome</u> 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

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie

**Vorgang: 2021-B-316-z (Autologe Anti-CD-19-transduzierte
CD3+ Zellen)**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| 1 Indikation..... | 4 |
| 2 Systematische Recherche..... | 4 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte..... | 5 |
| 3.2 Cochrane Reviews..... | 8 |
| 3.3 Systematische Reviews..... | 8 |
| 3.4 Leitlinien..... | 15 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 23 |
| Referenzen..... | 25 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| alloSCT | allogene Stammzelltransplantation |
| ASCT | autologe Stammzelltransplantation |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CI | Confidence intervall |
| CR | Complete Response |
| 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 |
| k.A. | Keine Angaben |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| MCL | Mantelzellymphom |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Overall Response Rate |
| OS | Overall Survival |
| PFS | Progression-free Survival |
| RM | Rituximab maintainance (Rituximab Erhaltungstherapie) |
| RR | Relatives Risiko |
| SAE | Serious Adverse Events |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| WHO | World Health Organization |

1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Mantelzelllymphom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.06.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 640 Quellen. 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 Quellen 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 8 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2021 [1].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 10.04.2021

VI. 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)

1. Hinweise zur Anwendung von Fludarabin gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

b) Behandlungsziel: palliative Therapie, Verlängerung der Überlebenszeit

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation NHL (ohne supportive Therapie) zugelassen: Vinca-Alkaloide: Vincristin, Vinblastin (2nd line) Anthrazykline und Analoga: Adriamycin (nur zur Therapie hochmaligner NHL), Epirubicin, Mitoxantron Podophyllotoxinderivate: Etoposid (nur intermediär und hochmaligne NHL) Folsäure-Analoga: Methotrexat Stickstoff-Lost-Analoga: Cyclophosphamid, Chlorambucil, Trofosamid, Ifosfamid Pyrimidin-Analoga: Cytarabin Nitrosoharnstoff: Bendamustin Cytotoxische Antibiotika: Bleomycin (nur intermediär und hochmaligne NHL) Glucocorticoide: Prednisolon, Prednison Amidohydrolase: Asparaginase (nur bei pädiatrischen NHL) Anti-CD20-Antikörper: Rituximab, Ibritumomab-Tiuxetan Interferon: Interferon-alfa (nur follikuläres NHL)

d) Spezielle Patientengruppe: Mit systemischer Chemotherapie vorbehandelte Patienten im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) mit krankheitsbedingten Symptomen und/oder dem Nachweis der fortschreitenden Lymphomerkkrankung

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten: Patienten mit multiplem Myelom oder Haarzellleukämie sollten nicht behandelt werden. Es sind die in den Fachinformationen genannten Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. In der Literatur konnten keine Angaben gefunden werden, dass darüber hinaus bei Patienten mit niedrig oder intermediär malignen NHL zusätzliche Einschränkungen bestehen.

XXVI. Rituximab beim Mantelzell-Lymphom

1. Hinweise zur Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Mantelzell-Lymphom

b) Behandlungsziel: Chemoimmuntherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen: Temsirolimus, Ibrutinib, Lenalidomid, Bortezomib allgemein für Non-Hodgkin-Lymphom zugelassen z.B.: Prednison, Prednisolon, Vincristin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Vinblastin, Doxorubicin

d) Spezielle Patientengruppe: Alle Patienten mit histologisch gesichertem Mantelzell-Lymphom, bei denen eine Indikation für systemische zytostatische Chemotherapie besteht, in der Regel Stadium II bis IV nach Ann Arbor. Patientinnen und Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (3 oder 4 nach ECOG) wurden in die Studien des Europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes zur Erstlinientherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) bei älteren und zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei jüngeren Patientinnen und Patienten nicht eingeschlossen, so dass bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand eine unzureichende Erfahrung in der Anwendung von R-CHOP und Hochdosistherapie besteht und eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung und Aufklärung empfohlen wird.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten: Auch bei Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom sind gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben insbesondere zu den in Nummer 4.3 der Fachinformation genannten Gegenanzeigen zu beachten:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, eines der sonstigen Bestandteile oder gegen Mausproteine,
- aktive schwere Infektion,
- Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

Bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund des Alters (über 65 Jahre) oder aufgrund von Kontraindikationen keine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erhielten, wurde eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie ausschließlich im Vergleich zu Interferon α (Kluin-Nelemans HC et al., 2012) in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen. Die lebensverlängernde Wirksamkeit scheint von der Art der Induktionschemotherapie und möglicherweise auch von der Therapielinie abzuhängen. Auch nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Rituximab-Erhaltungstherapie nur für die Erstlinie gezeigt. Bei anderen als der in Buchstabe f) Dosierung genannten Fallkonstellationen wird deshalb eine Rituximaberhaltungstherapie nicht empfohlen.

G-BA, 2016 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Außerhalb der Zulassung:

Unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei

geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

Ausmaß des Zusatznutzens

- Für Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- Für Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2013 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 - Pixantron

Anwendungsgebiet

Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin-, oder Vindesin-haltige Therapie, sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung in Frage kommen sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Li SJ et al., 2020 [5].

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:

| 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, cycarabine, melphalan; BEAM: Carmustine, etoposide, cycarabine, 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.

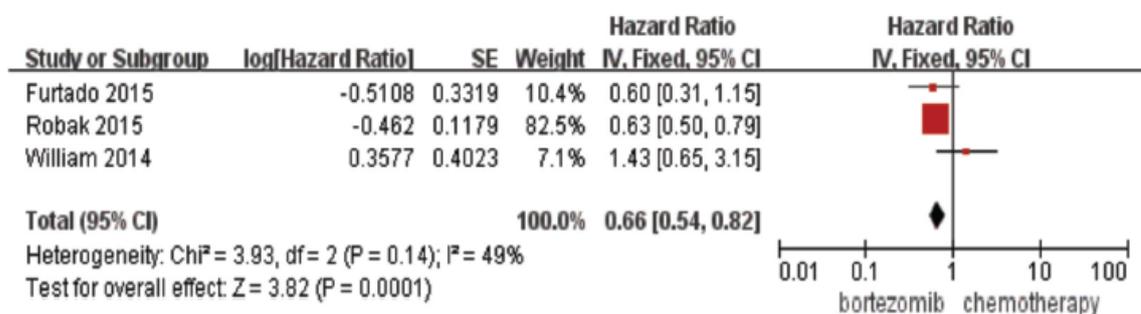
Qualität der Studien:

- RCT with relapsed or progression MCL (Furtado et al.) and with relapsed, elderly MCL (Wu et al.) had a Jadad Score of 4.

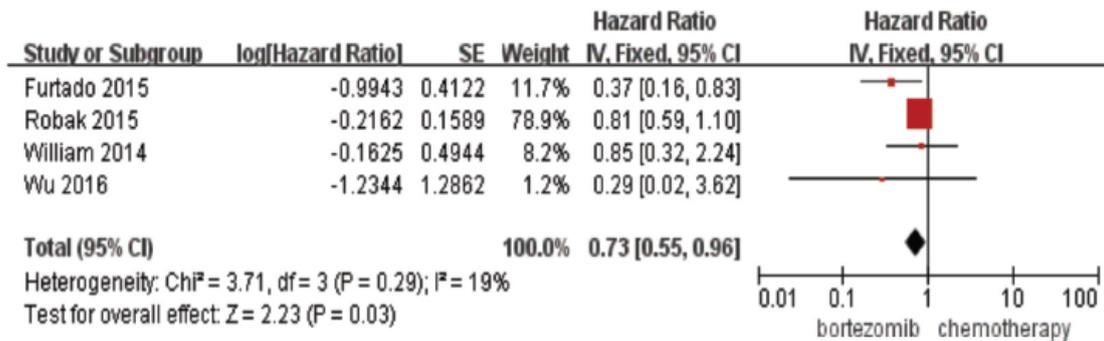
Studienergebnisse:

- 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).

Progression-free survival



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.
- The Furtado et al. [11] and Wu et al. [14] studies showed the efficacy and toxicity of a CHOP-bortezomib regimen compared with the CHOP regimen in MCL patients at first relapse. In Furtado et al. [11], a marked improvement in the quality of responses was achieved when bortezomib was added to CHOP chemotherapy, with 82.6% vs. 47.8% of patients obtaining an objective response (CHOP-bortezomib vs. CHOP, respectively). The OS in the CHOP-bortezomib arm was 35.6 months compared with 11.8 months in the CHOP arm, but there was no difference in PFS between the CHOP-bortezomib arm (16.5 months) and CHOP arm (8.1 months), although 30.4% of patients progressed during treatment in the CHOP arm compared to 8.7% in the CHOP-bortezomib arm [11]. Moreover, there were slightly more patients experiencing additional toxicities attributed to the inclusion of bortezomib. Wu et al. [14] also proved the benefits of a CHOP-bortezomib regimen for ORR and OS without increasing adverse events. The ORR of CHOP-bortezomib was higher than that of the CHOP arm (84.2% vs. 42.1%), and the median OS of the CHOP-bortezomib arm was 56.0 months, which was longer than the 29.0 months of the CHOP arm.

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.

Kommentar zum Review:

Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Meta-analyse einer gemischten MCL-Population; 2 von 4 in die MA eingeschlossene Studien schlossen Patienten mit rezidiviertem MCL ein. Keine gepoolten Ergebnisse für relevante Population.

Vidal L et al., 2018 [8].

Maintenance Treatment for Patients With Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of maintenance therapy for patients with MCL, we performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Methodik

Population:

- patients with mantle cell lymphoma, after induction treatment

Intervention und Komparator:

- maintenance treatment to no maintenance (observation or placebo) or to another type of maintenance treatment (Maintenance was defined as any treatment given repeatedly after end of induction therapy); Maintenance therapy included rituximab in 5 trials and bortezomib in 1 trial

Endpunkte:

- overall survival (OS)
- progression free survival (PFS),
- quality of life,
- response rates,
- toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Issue 4, 2017), PubMed (1966 to December 2017), and conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (1995–2017), the American Society of Hematology (1995–2017), and the European Hematology Association (2002–2017).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias was evaluated to 5 domains and assessed allocation concealment, generation of the allocation sequence, blinding, selective outcome reporting and incomplete outcome reporting according to the criteria specified in the Cochrane Handbook version 5.1.0.
- We used the GRADE system for assessment of quality of the evidence.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six trials randomizing 858 patients were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population:

- Median follow up ranged from 26 to 59 months.
- Median age of patients ranged between 56 and 70 years.
- Patients receiving maintenance after first-line induction therapy were included in 4 trials, patients receiving maintenance after at least second-line induction (ie, with relapse/refractory disease) were included in 1 trial, and 1 trial included patients with any line of induction therapy. Two trials included only transplant ineligible patients, and 2 trials included patients after ASCT.1

Characteristics of Included Trials

| Author, Year | Treatment Line | Age, Median | Induction | Post-Transplant | Type of Maintenance | Randomized Patients | Analyzed Patients | Median Follow-Up, mo |
|-----------------------------------|----------------|-------------|--------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Doorduijn 2015 ²¹ | 1 | 56 | R-CHOP + R-cytarabine | Yes | Bortezomib | 62 | 60 | 53 |
| Forstpointner 2006 ¹⁵ | ≥2 | 63 | FCM + R | No | Rituximab | 57 (47 after R-FCM) | 57 (47 after R-FCM) | 26 |
| Ghielmini 2005 ^{16, 17} | Any | 61 | R | No | Rituximab | 61 | 61 | 29 |
| Kluin-Nelemans 2012 ¹⁸ | 1 | 70 | R-CHOP/R-FC | No | Rituximab | 316 | 316 | 36 |
| Le Gouill 2017 ¹⁹ | 1 | 57 | R-DHAP + if no CR R-CHOP | Yes | Rituximab | 240 | 240 | 55 |
| Rummel 2016 ²⁰ | 1 | 71 | BR | No | Rituximab | 122 | 120 | 59 |

BR = bendamustine, rituximab, CHOP = cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone, CR = complete response, DHAP = dexamethasone, cytarabine, cisplatin, FC = fludarabine, cyclophosphamide, FCM = fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone, R = rituximab.

Qualität der Studien:

- Three trials were judged at low risk of selection bias, in the 3 remaining trials methods of allocation concealment and generation were not reported. Two of them were reported as abstracts. Blinding of patients and personnel was not done in all the trials.
- Five trials were judged at low risk of attrition bias as they reported adequately on drop outs after randomization (number in each group and reasons for drop out). All trials were judged at low risk of reporting bias as clinically important outcomes including overall survival or death were addressed.

Studienergebnisse:

- OS: The quality of overall survival result was graded as moderate;
 - Maintenance treatment for patients with a relapsed or refractory disease was assessed in 92 patients of 2 trials; due to the paucity of data and the high statistical heterogeneity ($I^2=88\%$, $P=0.004$) we did not pool the results.
- PFS: k. A. für r/r MCL
- AE: k.A. für r/r MCL

Fazit der Autoren

To conclude based on our results, rituximab maintenance is recommended after immunochemotherapy with R-CHOP or cytarabine-containing induction in the front-line setting for transplant eligible and ineligible patients, and after R-CHOP in the relapse setting. It is unclear if maintenance is of benefit after different induction chemotherapy such as bendamustine or fludarabine. By contrast, current data does not support improved outcomes with bortezomib maintenance for MCL patients.

Kommentare zum Review

Erhaltungstherapie nach Induktionstherapie; gemischte Population, Patienten mit Status r/r MCL in 2 von 6 eingeschlossenen Studien. Ergebnisse für diese Population nur für Endpunkt OS separat berichtet, keine gepoolten Ergebnisse.

Hilal et al., 2018 [4].

Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Data on the use of RM is limited and studies have reported mixed results leading to different practice patterns. To help answer the question of the efficacy of RM therapy, we conducted a systematic review of the literature and performed a meta-analysis, if available data allowed, evaluating the effects of RM therapy on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients with mantle cell lymphoma.

Methodik

Population:

- Patients with mantle cell lymphoma

Intervention:

- induction chemoimmunotherapy followed by RM therapy or

Komparator:

- induction chemoimmunotherapy followed by observation/nonrituximab maintenance

Endpunkte:

- PFS and OS

Recherche/Suchzeitraum:

- comprehensive literature search for full-text articles published in print or online up to November 1, 2017 from electronic databases MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven articles reporting three randomized clinical trials and four comparative observational studies

Charakteristika der Population:

- Of the three randomized clinical trials, one included patients with relapsed mantle cell and follicular lymphomas, of which only data on mantle cell lymphoma was extracted,⁷ and two included patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma.^{8,9} Of the four observational studies, only patients with mantle cell lymphoma were included. One study included newly diagnosed patients,¹⁰ and three studies included patients with

newly diagnosed disease (~60%-70% of entire cohort) and relapsed disease (~30%-40% of entire cohort for each study).¹¹⁻¹³

Qualität der Studien:

- Of the randomized trials, two trials described adequate methods of random sequence generation, and allocation concealment.^{7,8} In all three trials, there was no blinding of the participants. An intention-to treat was performed in two trials.^{8,9} The rate of dropout was low in all trials. None of these studies had incomplete outcome data or selective outcome reporting. Overall, two studies were deemed to be at low risk of bias, and one was deemed at intermediate risk of bias.⁷ All three studies received at least partial funding from industry. Of the observational studies, the selection of study cohorts, comparability and ascertainment of outcomes was deemed adequate in two studies.^{12,13} Comparability of cohorts by statistical controls was not done in two studies.^{10,11} Adequacy of follow-up was unclear in one study.¹¹ Overall, studies were deemed to be at moderate-to-high risk of bias. All four studies were either not funded or received partial federal funding.

Studienergebnisse:

- All seven studies reported PFS results. Five studies reported OS results; two of the three randomized trials, and three of the four observational studies, and were eligible for OS analysis. However, due to substantial heterogeneity among studies, we did not perform an overall meta-analysis OS or PFS.
- Our systematic review included one trial of RM in a small cohort of patients with mantle cell lymphoma treated with fludarabine-based induction in the relapsed setting. Data from that trial was not included in the meta-analysis due to it being the only trial evaluating rituximab in the relapsed setting and using an older induction regimen that is considered inferior to current standard treatments. There is no convincing data of the benefit of RM in the relapsed setting.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our systematic review and meta-analysis suggests that RM therapy is best instituted in the first-line setting and after ASCT consolidation. The role of the induction chemoimmunotherapy regimen appears to be important in contributing to the benefit seen with RM therapy. It remains unclear whether RM therapy is of benefit in patients who are ASCT-ineligible, beyond a possible PFS benefit.

Kommentare zum Review

Ergebnisse zu r/r MCL nicht berichtet

3.4 Leitlinien

McKay et al., 2018 [6].

British Society for Haematology (BSH)

Guideline for the management of mantle cell lymphoma

Zielsetzung/Fragestellung

The aim is to provide healthcare professionals with guidance on the management of patients with mantle cell lymphoma (MCL).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Leitliniengremiums aufgrund fehlender Angaben (Patientenvertretung in Begutachtungsverfahren eingebunden) unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz; Bewertung der Evidenz unklar, sollte im Rahmen des GRADE-Prozesses erfolgt sein;
- Konsensusprozess nicht beschrieben, Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz in vorangestellten Kapiteln beschreiben;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, DYNAMED, TRIP and NHS EVIDENCE were searched systematically for publications in English from 1980 to 2017 using the Keywords 'lymphoma' and 'mantle cell'. References from relevant publications were also searched.

LoE / GoR

- GRADE Kriterien

Sonstige methodische Hinweise:

- *Es ist unklar ob diese Leitlinie die methodischen Anforderungen ausreichend erfüllt. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

Therapiealgorithmus

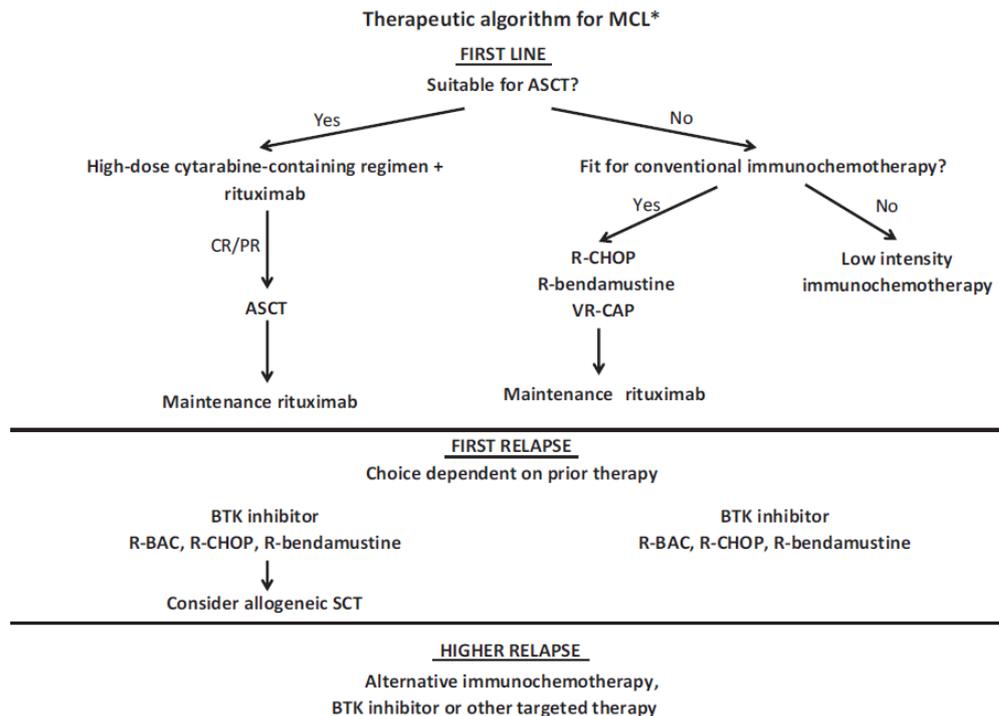


Fig 1. Therapeutic algorithm for mantle cell lymphoma. ASCT, autologous stem cell transplantation; BTK, Bruton tyrosine kinase; CR, complete response; MCL, mantle cell lymphoma; PR, partial response; R, rituximab; R-BAC, rituximab, bendamustine, cytarabine; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; SCT, stem cell transplantation; VR-CAP, bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone. *Patients with Stage 1A–2A disease may be suitable for radiotherapy. Asymptomatic patient with advanced stage indolent disease may have a period of observation. Patients should be offered a clinical trial if available.

Recommendations - Management, second line and beyond

- There is no standard therapeutic approach at relapse. An individualised approach should be adopted based on age, co-morbidities, performance status, and response and toxicity with prior therapy (1B)
- Ibrutinib is the most active single agent in the relapse setting and should be considered as an option (1A).
- An alternative chemotherapeutic regimen should be given at relapse to that given front line (1A)
- Rituximab should be given in combination with chemotherapy at relapse (1A)
- The activity of novel agents is increased with co-administration of rituximab (1B)
- There is little evidence to support the role of maintenance rituximab following relapse therapy.

Hintergrundinformationen:

Role of rituximab

Based on the only randomised trial demonstrating survival benefit (Forstpointner et al, 2004), combination chemotherapy is usually given with rituximab in relapsed MCL. The role of maintenance rituximab following second line therapy is not clear, with only one published study (Forstpointner et al, 2006): 56 MCL patients treated with R-FCM (rituximab + fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone) were randomised between rituximab maintenance and no further therapy. Median response duration was identical between arms, but a higher proportion of patients in the maintenance arm experienced remissions beyond 2 years (45% vs. 9%).

Referenzen:

Forstpointner, R., Dreyling, M., Repp, R., Hermann, S., Hanel, A., Metzner, B., Pott, C., Hartmann, F., Rothmann, F., Rohrberg, R., Bock, H.P., Wandt, H., Unterhalt, M. & Hiddemann, W.; German Low-Grade Lymphoma Study Group. (2004) The addition of rituximab to a combination of fludarabine,

cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 104, 3064–3071.

Forstpointner, R., Unterhalt, M., Dreyling, M., Bock, H.P., Repp, R., Wandt, H., Pott, C., Seymour, J.F., Metzner, B., Hanel, A., Lehmann, T., Hartmann, F., Einsele, H. & Hiddemann, W.; German Low-Grade Lymphoma Study Group. (2006) Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*, 108, 4003–4008.

Bendamustine-based regimens

The largest relapse study of bendamustine in combination with rituximab included 45 patients (Czuczman et al, 2015). ORR was 82%, CR was 40%, with a median duration of response of 1_6 years, and 3-year OS of 55%. The addition of cytarabine to bendamustine and rituximab (R-BAC) seems an active regimen in relapse as well as in the front line setting (Visco et al, 2013); 20 relapsed or refractory patients were treated, achieving an 80% response rate (70% CR) and estimated 2-year PFS of 70%.

Referenzen:

Czuczman, M.S., Goy, A., Lamonica, D., Graf, D.A., Munteanu, M.C. & van der Jagt, R.H. (2015) Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Annals of Hematology*, 94, 2025–2032.

Visco, C., Finotto, S., Zambello, R., Paolini, R., Menin, A., Zanotti, R., Zaja, F., Semenzato, G., Pizzolo, G., D'Amore, E.S. & Rodeghiero, F. (2013) Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 1442–1449.

Purine analogues

The activity of fludarabine monotherapy (ORR 33%) (Decaudin et al, 1998) is enhanced by addition of cyclophosphamide (Cohen et al, 2001) and rituximab (Thomas et al, 2005) where ORR was 75%, with 57% CR and response duration 11 months. Single agent cladribine in the relapse setting leads to response rates of 46%, with 21% CR and median PFS 5.4 months (Inwards et al, 2008). Responses are probably improved by the addition of cyclophosphamide and rituximab (Robak et al, 2006).

Referenzen:

Cohen, B.J., Moskowitz, C., Straus, D., Noy, A., Hedrick, E. & Zelenetz, A. (2001) Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leukaemia & Lymphoma*, 42, 1015–1022.

Decaudin, D., Bosq, J., Tertian, G., Nedellec, G., Bennaceur, A., Venuat, A.M., Bayle, C., Carde, P., Bendahmane, B., Hayat, M. & Munck, J.N. (1998) Phase II trial of fludarabine monophosphate in patients with mantle-cell lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 579–583.

Inwards, D.J., Fishkin, P.A., Hillman, D.W., Brown, D.W., Ansell, S.M., Kurtin, P.J., Fonseca, R., Morton, R.F., Veeder, M.H. & Witzig, T.E. (2008) Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer*, 113, 108–116.

Robak, T., Huang, H., Jin, J., Zhu, J., Liu, T., Samoilova, O., Pylypenko, H., Verhoef, G., Siritanaratkul, N., Osmanov, E., Alexeeva, J., Pereira, J., Drach, J., Mayer, J., Hong, X., Okamoto, R., Pei, L., Rooney, B., van de Velde, H. & Cavalli, F. (2015) Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 372, 944–953.

Thomas, D.W., Owen, R.G., Johnson, S.A., Hillmen, P., Seymour, J.F., Wolf, M.M. & Rule, S.A. (2005) Superior quality and duration of responses among patients with mantle-cell lymphoma treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab compared with prior responses to CHOP. *Leukaemia & Lymphoma*, 46, 549–552.

Gemcitabine

In a small study of 30 patients with relapsed/refractory disease, gemcitabine was given in combination with dexamethasone (12 patients) or dexamethasone together with cisplatin (18 patients) (Morschhauser et al, 2007). ORR was similar, at 36% and 44% respectively, but PFS was very short at 3 months.

Referenzen:

Morschhauser, F., Depil, S., Jourdan, E., Wetterwald, M., Bouabdallah, R., Marit, G., Solal-Celigny, P., Sebban, C., Coiffier, B., Chouaki, N., Bauters, F. & Dumontet, C. (2007) Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Annals of Oncology*, 18, 370–375.

Thalidomide

Thalidomide as a single agent is probably less active than lenalidomide. However, in a small study of 16 patients, when thalidomide was given in combination with rituximab, ORR was 81% with 31% CR (Kaufmann et al, 2004). Responses were durable with a PFS of 20,4 months. Rituximab and thalidomide have been added to the PEP-C regimen, a low dose continuous chemotherapy schedule incorporating prednisolone, cyclophosphamide, etoposide and procarbazine: among 22 patients ORR was 82% with 46% CR. Median duration of therapy was 17 months (Coleman et al, 2008). Addition of thalidomide and rituximab to this regimen did not appear to improve results (Ruan et al, 2010).

Referenzen:

Coleman, M., Martin, P., Ruan, J., Furman, R., Niesvizky, R., Elstrom, R., George, P., Leonard, J. & Kaufmann, T. (2008) Low-dose metronomic, multidrug therapy with the PEP-C oral combination chemotherapy regimen for mantle cell lymphoma. *Leukaemia & Lymphoma*, 49, 447–450.

Kaufmann, H., Raderer, M., Wohrer, S., Puspok, A., Bankier, A., Zielinski, C., Chott, A. & Drach, J. (2004) Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*, 104, 2269–2271.

Ruan, J., Martin, P., Coleman, M., Furman, R.R., Cheung, K., Faye, A., Elstrom, R., Lachs, M., Hajjar, K.A. & Leonard, J.P. (2010) Durable responses with the metronomic rituximab and thalidomide plus prednisone, etoposide procarbazine, and cyclophosphamide regimen in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma. *Cancer*, 116, 2655–2664.

Licensed agents including ibrutinib

Worldwide, there are 4 drugs licensed for use in relapsed MCL, bortezomib, lenalidomide, temsirolimus and ibrutinib. The comparative efficacy of these drugs as single agents in trials involving relapsed and refractory patients is shown in Table I. These were registration trials, with broadly comparable patient populations. Ibrutinib appears the most active of these agents with best ORR, CR rate and duration of response. There has been one randomised trial involving these drugs (Dreyling et al, 2016), where ibrutinib was compared with temsirolimus in 280 patients after a median of two prior lines of therapy. There was a significantly better primary endpoint, PFS, with ibrutinib (14.6 vs. 6.2 months: $P < 0.0001$), and less treatment-related toxicity, but after a median follow-up of 20 months, no survival benefit was observed.

As with chemotherapy in MCL, novel agents have been used in combination with rituximab and the results of these studies are included in Table I. Whilst there is no randomised data, there is a consistent improvement in both response rate and depth following the addition of rituximab for all agents, and a suggestion of improved PFS. A small randomised trial of 46 patients incorporated a novel agent into standard chemotherapy in the relapsed setting: Bortezomib was added to standard CHOP in first relapse MCL (Furtado et al, 2015). There was improved ORR (83% vs. 48%), CR rate (35% vs. 22%) and OS (36% vs. 12%) in favour of the bortezomib combination. Of note, bortezomib was given on a weekly schedule of 1.6 mg/m², which did not significantly increase neurotoxicity, even when added to vincristine.

Studies of bortezomib combined with dexamethasone and rituximab (Lamm et al, 2011), bendamustine and rituximab (Friedberg et al, 2011), high dose cytarabine (William et al, 2014) (Weigert et al, 2009), gemcitabine (Kouroukis et al, 2011) and radioimmunotherapy (Beaven et al, 2012) show response rates over 50%, but numbers are very small. Morrison et al (2015) studied the addition of bortezomib to lenalidomide in 54 patients with ORR 39.5% (CR 15%) but a median PFS of only 7 months.

Lenalidomide is an oral immunomodulatory agent exhibiting activity in a range of haematological malignancies, and in MCL has single agent activity of around 30% (Goy et al, 2013). Responses may, however, be durable, on a par with those with ibrutinib. Response rates can be increased by combining with rituximab, 57% ORR (36% CR) (Wang et al, 2012), dexamethasone, ORR 52% (24% CR) (Zaja et al, 2012) or bortezomib, ORR 39.5% (15% CR) (Morrison et al, 2015). PFS is improved with all of these combinations but is most durable with rituximab or dexamethasone, at around 12 months.

Temsirolimus is an mTOR inhibitor with an ORR in the registration study of 22% (2% CR) (Hess et al, 2009). The ORR was higher at 40% (1% CR) in the randomised study against ibrutinib (Dreyling et al, 2016), reflecting the fact that these patients were far less heavily pre-treated. Addition of rituximab increases response, especially the CR rate (59% ORR, 19% CR), but there are limited published data on further combination therapies. One study of temsirolimus with bortezomib (Fenske et al, 2015) was active, but only included 7 patients.

Ibrutinib appears the most active single agent in the treatment of relapsed refractory MCL, with response rates of 68% (21% CR) (Wang et al, 2013). In contrast to temsirolimus, responses were virtually identical in the licensing and randomised trials (Dreyling et al, 2016). Addition of rituximab increased the ORR to 87% (38% CR) and, in the only other published combination study, addition of bendamustine and rituximab in 17 patients produced an ORR of 94% with 66% CR (Maddocks et al, 2015). Ibrutinib can cross the blood brain barrier and is effective in CNS relapse (Tucker et al, 2017). The earlier ibrutinib is used the more effective it is (Rule et al, 2017). Trials are on-going, assessing a wide range of ibrutinib combination therapies both at relapse and front line. Alternative BTK inhibitors appear to have comparable efficacy (Walter et al, 2016; Wang et al, 2018).

Table I. Comparison of the 4 drugs licensed for use in Mantle cell lymphoma: data as single agents and in combination with rituximab.

| Treatment | Study | Patients (n) | ORR | CR | Median | | Median OS (months) |
|--------------------------|----------------------------------|--------------|-----|-----|--------------|------------------|--------------------|
| | | | | | DOR (months) | PFS (months) | |
| Ibrutinib | Wang <i>et al</i> (2013) | 111 | 68% | 21% | 17.5 | 13.9 | Not reached |
| Ibrutinib + rituximab | Wang <i>et al</i> (2016) | 50 | 87% | 38% | NR | 15-month PFS 69% | 15-month OS 83% |
| Bortezomib | Fisher <i>et al</i> (2006) | 155 | 33% | 8% | 9.2 | 6.5 | 23.5 |
| Bortezomib + rituximab | Agathocleous <i>et al</i> (2010) | 19 | 58% | 16% | NR | NR | NR |
| Lenalidomide | Goy <i>et al</i> (2013) | 134 | 28% | 8% | 16.6 | 4 | 19 |
| Lenalidomide + rituximab | Wang <i>et al</i> (2012) | 44 | 57% | 36% | 19 | 11.1 | 24.3 |
| Temsirolimus | Hess <i>et al</i> (2009) | 54* | 22% | 2% | 7.1 | 4.8 | 12.8 |
| Temsirolimus + rituximab | Ansell <i>et al</i> (2011) | 69 | 59% | 19% | 10.6 | 9.7 | 29.5 |

CR, complete response; DOR, duration of response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; NR, not reported.

*Results are presented for temsirolimus 175/75 mg dose group.

Referenzen:

- Agathocleous, A., Rohatiner, A., Rule, S., Hunter, H., Kerr, J.P., Neeson, S.M., Matthews, J., Strauss, S., Montoto, S., Johnson, P., Radford, J. & Lister, A. (2010) Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenstrom macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*, 151, 346–353.
- Fisher, R.I., Bernstein, S.H., Kahl, B.S., Djulbegovic, B., Robertson, M.J., de Vos, S., Epner, E., Krishnan, A., Leonard, J.P., Lonial, S., Stadtmauer, E.A., O'Connor, O.A., Shi, H., Boral, A.L. & Goy, A. (2006) Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 4867–4874.
- Goy, A., Sinha, R., Williams, M.E., Kalayoglu Besisik, S., Drach, J., Ramchandren, R., Zhang, L., Cicero, S., Fu, T. & Witzig, T.E. (2013) Single agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL- 001 (EMERGE) study. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 3688–3695.
- Hess, G., Herbrecht, R., Romaguera, J., Verhoef, G., Crump, M., Gisselbrecht, C., Laurell, A., Offner, F., Strahs, A., Berkenblit, A., Hanushevsky O., Clancy, J., Hewes, B., Moore, L. & Coiffier, B. (2009) Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 3822–3829.
- Wang, M., Fayad, L., Wagner-Bartak, N., Zhang, L., Hagemester, F., Neelapu, S.S., Samaniego, F., McLaughlin, P., Fanale, M., Younes, A., Cabanillas, F., Fowler, N., Newberry, K.J., Sun, L., Young, K.H., Champlin, R., Kwak, L., Feng, L., Badillo, M., Bejarano, M., Hartig, K., Chen, W., Chen, Y., Byrne, C., Bell, N., Zeldis, J. & Romaguera, J. (2012) Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *The Lancet. Oncology*, 13, 716–723.
- Wang, M.L., Rule, S., Martin, P., Goy, A., Auer, R., Kahl, B.S., Jurczak, W., Advani, R.H., Romaguera, J.E., Williams, M.E., Barrientos, J.C., Chmielowska, E., Radford, J., Stilgenbauer, S., Dreyling, M., Jedrzejczak, W.W., Johnson, P., Spurgeon, S.E., Li, L., Zhang, L., Newberry, K., Ou, Z., Cheng, N., Fang, B., McGreivy, J., Clow, F., Buggy, J.J., Chang, B.Y., Beaupre, D.M., Kunkel, L.A. & Blum, K.A. (2013) Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantlecell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 369, 507–516.
- Wang, M.L., Lee, H., Chuang, H., Wagner-Bartak, N., Hagemester, F., Westin, J., Fayad, L., Samaniego, F., Turturro, F., Oki, Y., Chen, W., Badillo, M., Nomie, K., DeLa Rosa, M., Zhao, D., Lam, L., Addison, A., Zhang,

H., Young, K.H., Li, S., Santos, D., Medeiros, L.J., Champlin, R., Romaguera, J. & Zhang, L. (2016) Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 17, 48–56.

Other drugs

The newer anti-CD20 monoclonal antibodies have lower activity than single agent rituximab in relapsed MCL, (Morschhauser et al, 2013; Furtado et al, 2014), but because the majority of the patients studied were exposed to prior rituximab, comparisons are difficult to interpret.

The PI3K inhibitor, idelalisib, shows activity as a single agent in relapsed MCL, with ORR 40% (CR 5%). Responses are very short, with median duration 2.7 months and PFS 3.7 months (Kahl et al, 2014).

The BCL2 inhibitor, venetoclax, looks extremely active. A phase I trial (Davids et al, 2017) included 28 patients with MCL and demonstrated an ORR of 75% (21% CR) and median PFS of 14 months, almost identical to results seen with single agent ibrutinib.

Referenzen:

Davids, M.S., Roberts, A.W., Seymour, J.F., Pagel, J.M., Kahl, B.S., Wierda, W.G., Puvvada, S., Kipps, T.J., Anderson, M.A., Salem, A.H., Dunbar, M., Zhu, M., Peale, F., Ross, J.A., Gressick, L., Desai, M., Kim, S.Y., Verdugo, M., Humerickhouse, R.A., Gordon, G.B. & Gerecitano, J.F. (2017) Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 35, 826–833.

Furtado, M., Dyer, M.J., Johnson, R., Berrow, M. & Rule, S. (2014) Ofatumumab monotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a phase II trial. *British Journal of Haematology*, 165, 575–578.

Kahl, B.S., Spurgeon, S.E., Furman, R.R., Flinn, I.W., Coutre, S.E., Brown, J.R., Benson, D.M., Byrd, J.C., Peterman, S., Cho, Y., Yu, A., Godfrey, W.R. & Wagner-Johnston, N.D. (2014) A phase 1 study of the PI3Kdelta inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood*, 123, 3398–3405.

Morschhauser, F.A., Cartron, G., Thieblemont, C., Solal-Celigny, P., Haioun, C., Bouabdallah, R., Feugier, P., Bouabdallah, K., Asikanius, E., Lei, G., Wenger, M., Wassner-Fritsch, E. & Salles, G.A. (2013) Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 2912–2919.

Stem cell transplantation in mantle cell lymphoma

- ASCT should be considered as consolidation of first line therapy for all patients deemed fit for intensive therapy. Patients over 60 years of age should be thoroughly assessed for the suitability of this approach (1A)
- ASCT to consolidate first response is most likely to benefit those who achieve a complete remission. (1A)
- ASCT can significantly prolong duration of disease response though at present there is insufficient data to demonstrate whether there is a significant overall survival benefit. (1A)
- Maintenance rituximab is recommended post-ASCT in fit patients treated with intensive induction. (1A)
- AlloSCT may be considered in second remission for fit patients with an appropriate donor. The intensity of the conditioning regimen should be selected on an individual patient basis. (1C)
- AlloSCT can be effective at rescuing patients who relapse post-ASCT. (1B)
- AlloSCT as part of first-line therapy should be considered only for patients with high-risk disease and preferably within the context of a clinical trial. (1C)

Referenzen aus Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021 [7].

B-Cell Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Version 4.2021

Fragestellung

Provide recommendations for diagnostic workup, treatment and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar
- Interessenkonflikte dargelegt und finanzielle Unabhängigkeit unklar
- Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durch LL-Panel, exaktes Vorgehen unklar
- 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.

Sonstige methodische Hinweise:

- *Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz für die Behandlung nach BTK-Inhibitor, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

Mantle Cell Lymphoma

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b}
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

| SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY |
|--|
| <p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • BTK inhibitors^{f,g} <ul style="list-style-type: none"> ▶ Acalabrutinib^h ▶ Ibrutinib ± rituximab ▶ Zanubrutinib • Lenalidomide + rituximab <p>Useful in Certain Circumstances (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + rituximab (if not previously given) • Bendamustine + rituximab + cytarabine (RBAC500) (if not previously given) • Bortezomib ± rituximab • DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) + rituximab • DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin) + rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab • Ibrutinib^f lenalidomide, rituximab (category 2B) • Ibrutinib^f + venetoclax (category 2B) • Venetoclax^f ± rituximab |

| SECOND-LINE CONSOLIDATION |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic hematopoietic cell transplant (nonmyeloablative or myeloablative) |

| THIRD-LINE THERAPY |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Brexucabtagene autoleuclⁱ (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 ibrutinib or zanubrutinib.

^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.

^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 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.

Version 4.2021, 05/05/21 © 2021 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-A
2 OF 4**

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

First-Line Consolidation

High-dose therapy with autologous stem cell rescue

Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-2684.

Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, et al. Chemotherapy with rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer* 2005;104:1434-1441.

Ritchie D, Seymour J, Grigg A, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86:101-105.

van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol* 2009;144:524-530.

Rituximab maintenance

Graf S, Stevenson P, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26:2323-2328.

Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1250-1260.

Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, 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;38:248-256.

Second-Line Therapy

Acalabrutinib

Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391:659-667.

Bendamustine

Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4473-4479.

Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.

Bendamustine, bortezomib, and rituximab

Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:2807-2812.

Bortezomib ± rituximab

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* 2009;20:520-525.

Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. *Cancer* 2011;117:2442-2451.

Lamm W, Kaufmann H, Raederer M, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96:1008-1014.

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 4.2021, 05/05/21 © 2021 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-A
4 OF 4**

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2021) am 31.05.2021

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] this term only |
| 2 | MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees |
| 3 | ((mantle NEXT cell) 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 2016 to present |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 31.05.2021

| # | 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] 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 |

| # | Suchfrage |
|---|---|
| | 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 ("2016/05/01"[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 Medline (PubMed) am 31.05.2021

| # | 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 | "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 | (#9) 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 ("2016/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 11 | (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 10.04.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-653/AM-RL-VI-Off-label-2021-04-10.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 - Pixantron [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-48/2013-05-16_Geltende-Fassung_Pixantron_D-044.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21.07.2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.
4. **Hilal T, Wang Z, Almader-Douglas D, Rosenthal A, Reeder CB, Jain T.** Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2018;93(10):1220-1226.
5. **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.
6. **McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S.** Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018;182(1):46-62.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphomas; Version 4.2021 [online]. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
8. **Vidal L, Gafter-Gvili A, Dreyling M, Ghielmini M, Witzens-Harig M, Shpilberg O, et al.** Maintenance treatment for patients with mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hemasphere* 2018;2(4):e136.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-316-z

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 16.06.2021

Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Mantelzell-Lymphome („mantle cell lymphoma“, MCL), die nicht auf Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren ansprechen (sogenannte „BTK-Versager“), sind in der Regel hochaggressiv und gegen die meisten vorhandenen Therapien resistent (1-3). Die für diese Situation verfügbaren Therapiekonzepte sind grundsätzlich palliativ und ermöglichen allenfalls kurzfristige Remissionen mit einem Median von wenigen Monaten. Falls irgend möglich, sollten die Patienten im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Zu den Therapieoptionen gehören, als Monotherapie oder in Kombination (4-6):

- Lenalidomid
- Proteasomeninhibitoren wie Bortezomib (zugelassen nur für Patienten mit bisher unbehandeltem MCL)
- Rituximab (für MCL nicht zugelassen), als Monotherapie oder z. B. plus Bendamustin und Cytarabin (R-BAC)
- Purinanaloga wie Fludarabin und Cladribin (für MCL nicht zugelassen)
- Temsirolimus
- B-Cell-Lymphoma-2-Protein(BCL2)-Inhibitoren wie Venetoclax (für MCL nicht zugelassen)
- chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen und bispezifische T-Zell-Engager (BiTe)-Antikörper (7;4)

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des Mantelzelllymphoms bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Entscheidung für eine Therapieoption richtet sich in Absprache mit dem Patienten danach, ob:

- eine der oben genannten Substanzen bereits einmal in der Vorbehandlung verwendet wurde,
- die mit den genannten Substanzen verbundene Toxizität im individuellen Fall akzeptabel ist (vor allem in Bezug auf die Nieren- und Knochenmarksfunktion) sowie
- Lebensalter, Allgemeinzustand und unbehandelte Lebenserwartung der Patienten.

| |
|---|
| Kontaktdaten Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.06.2021 |
| Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen. |
| Literatur 1. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF et al.: Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study. Hematol Oncol 2017; 35: 528-535. 2. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S et al.: Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. Br J Haematol 2018; 183: 578-587. 3. Martin P, Maddocks K, Leonard JP et al.: Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood 2016; 127: 1559-1563. 4. Hanel W, Epperla N: Emerging therapies in mantle cell lymphoma. J Hematol Oncol 2020; 13: 79. 5. Dreyling M, Buske C, Cairoli A et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Mantelzell-Lymphom: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html (letzter Zugriff: 16. Juni 2021). Onkopedia-Leitlinien, Mai 2021. 6. Dreyling M, Campo E, Hermine O et al.: Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (Suppl. 4): iv62-iv71. 7. 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: 1331-1342. |
| |

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-316-z**

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

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 Lymphom klassifiziert, zeigt aber klinisch häufig einen aggressiven Verlauf. Die große Mehrzahl der Patienten wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Der Therapieanspruch bei der großen Mehrzahl der Patienten ist palliativ, Ausnahme sind jüngere Patienten mit der Option der allogenen Stammzelltransplantation. Beim rezidivierten/refraktären Mantelzell-Lymphom gibt es eine Vielzahl wirksamer Therapieoptionen. Die Auswahl richtet sich vor allem am Allgemeinzustand der Patienten und am Ansprechen auf vorherige Therapien. Bei Rezidiven nach einem BTK-Inhibitor ist häufig ein aggressiver Verlauf zu beobachten.

Standard nach Behandlung mit einem BTK-Inhibitor ist eine Patienten-individuelle Therapie unter Berücksichtigung der zugelassenen Arzneimittel:

- CAR-T-Zellen (KTE-X19)
- Lenalidomid +/- Rituximab
- Temsirolimus
- Bortezomib-haltige Regime
- Zytostatika +/- Anti-CD20-Antikörper, z. B. Bendamustin/Rituximab

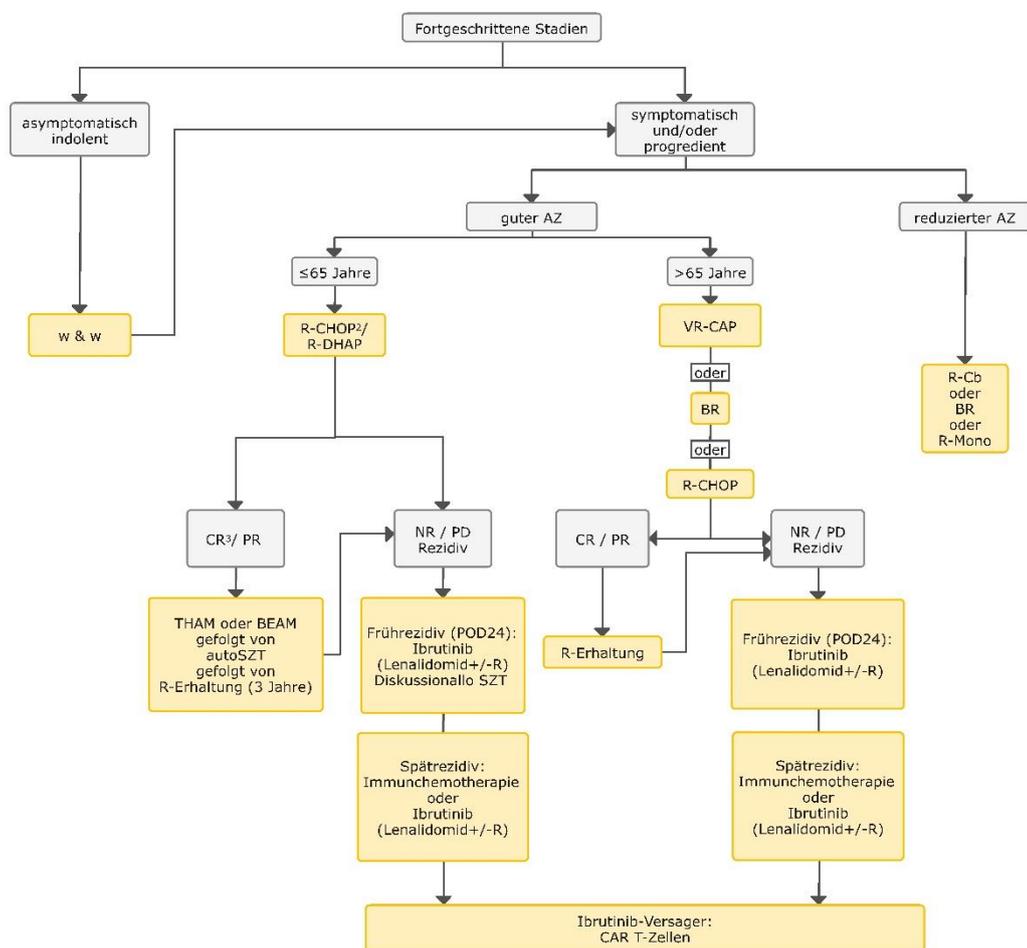
| |
|---|
| Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| Indikation Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen. |
| Stand des Wissens <p>Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt bei der Mehrzahl der Patient*innen jedoch einen aggressiven Verlauf [1]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1. Fünf bis 7% der malignen Lymphome werden in Europa als Mantelzell – Lymphome klassifiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Etwa 75% der Patient*innen sind Männer. Die mediane Überlebenszeit liegt für alle Patient*innen bei etwa 5 Jahren, mit erheblichen Unterschieden in den verschiedenen Risikogruppen.</p> <p>Der Therapieanspruch bei Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom ist das Erreichen einer Langzeitremission mit Verlängerung der Überlebenszeit. Abgesehen von der allogenen Stammzelltransplantation, die jedoch nur bei geeigneten Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf in Frage kommt, existiert ein kurativer Therapieansatz bisher nicht. Die Therapie orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand. Jüngere Patient*innen werden mit einer aggressiven, Cytarabin-haltigen Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation mit Rituximab-Erhaltung behandelt, bei älteren Patient*innen wird eine Immunchemotherapie mit anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen.</p> <p>Im Rezidiv erfolgt eine individuelle Abschätzung der geeigneten Therapie unter Berücksichtigung klinischer und biologischer Faktoren und dem Krankheitsverlauf. Optionen umfassen erneute Immunchemotherapie, zielgerichtete Therapien, Transplantationsverfahren und aktuell zusätzlich die CAR-T-Zell-Therapie. Im Frührezidiv (innerhalb der ersten 24 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie, POD 24) haben sich zielgerichtete Substanzen (BTK-Inhibitoren) konventionellen Therapien überlegen gezeigt. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim Mantelzell-Lymphom [1]</p> |

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.



Legende: AZ – Allgemeinzustand; Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, auto SZT – autologe Stammzelltransplantation, BEAM – Carmustin/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, BR – Rituximab/Bendamustin, R-Cb – Rituximab/Chlorambucil, R-CHOP – Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, VR-CAP – Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison, R-DHAP – Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin, R-Erhaltung – Rituximab Erhaltung, R-Mono – Rituximab Monotherapie, ABTHAM – Hochdosistherapie mit Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)/ Cytarabin/Melphalan, w&w – abwarten (watch & wait); CR – komplette Remission, NR – keine Remission (Non Response), PR – partielle Remission; POD24 – Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren

| |
|--|
| Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| Indikation Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen. |
| <p>Die Wahl des Schemas im Rezidiv erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie und der initialen Remissionsdauer. Bei initialer Remissionsdauer ≥ 24 Monate kann eine erneute Chemoimmuntherapie eine Behandlungsoption gegenüber BTKi darstellen. Bei Frührezidiven (POD 24), die beim Mantelzell-Lymphom etwa die Hälfte der Rezidive ausmachen und somit wesentlich häufiger sind als bei indolenten Lymphomen, scheint Ibrutinib allen pharmakologischen Behandlungsalternativen überlegen zu sein [2, 3, 4]. Bei Rezidiven nach einem BTK-Inhibitor ist die Prognose in der Regel sehr ungünstig mit medianen Überlebenszeiten von 12 Monaten oder weniger [5, 6].</p> <p>Grundsätzlich besteht für geeignete Patient*innen mit Ansprechen auf eine Rezidivtherapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation eine potenziell kurative konsolidierende Therapieoption zur Verfügung, mit der Langzeitremissionen bei etwa 30-40% der Patient*innen erreicht werden können. Bei Patient*innen, die mit refraktärer Erkrankung in die Transplantation gehen, sind die Ergebnisse jedoch wesentlich schlechter [7]. Dies gilt auch für Patient*innen nach BTKi-Therapie [8]. Bei Patient*innen mit sensitivem Rezidiv, die im Zuge der Erstlinientherapie keine autologe Transplantation erhalten haben, kann auch eine konsolidierende autologe Transplantation bei Ansprechen auf eine Rezidivchemotherapie erwogen werden; kuratives Potenzial kann hiervon jedoch nicht erwartet werden.</p> <p>Standard im Rezidiv bzw. bei Refraktärität nach einem BTK-Inhibitor ist eine Patienten-individuelle Therapie unter Berücksichtigung dieser Optionen:</p> <p><u>CAR-T-Zellen (KTE-X19)</u></p> <p>KTE X19 führte bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Vortherapien darunter einem BTK-Inhibitor zu Remissionsraten von 90% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten von etwa 70% [9, 10]. Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Spektrum der bisher zugelassenen Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Besondere Nebenwirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) erfordern ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement. Darunter ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedrig.</p> <p><u>Lenalidomid +/- Rituximab</u></p> <p>Bei Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist Lenalidomid einer Chemotherapie überlegen [11, 12]. Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten bei vergleichbarer Verträglichkeit [13].</p> |

| |
|--|
| Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| Indikation Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen. |
| <u>Temsirolimus</u> Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus erzielt bei Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) [14]. Hier kann auch eine Kombination z.B. mit Bendamustin-Rituximab erwogen werden. <u>Bortezomib</u> Der Proteasomeninhibitor Bortezomib erzielt in der Monotherapie ebenfalls nur kurze Remissionen. Zugelassen ist Bortezomib in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (VR-CAP-Regime) [15, 16]. <u>Zytostatika +/- Anti-CD20-Antikörper,</u> Eingesetzt werden wirksame Zytostatika, die in der bisherigen Behandlung nicht eingesetzt wurden, z. B. Bendamustin/Rituximab. |
| 6. Literatur <ol style="list-style-type: none">1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Mai 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html2. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al.: Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 387:770-778, 2016. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00667-43. Wang ML, Rule S, Martin P et al.: Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 369:507-516, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa13062204. 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 |

| |
|---|
| Kontakt Daten |
| DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| Indikation |
| Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen. |
| <ol style="list-style-type: none">5. Martin P, Maddocks K, Leonard JP et al: Post ibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood 127:1559-1563, 2016. DOI: 10.1182/blood-2015-10-6731456. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S et al.: Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. Br J Haematol 183:578-587, 2018. DOI: 10.1111/bjh.155677. Robinson S, Boumendil A, Finel H et al.: Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant 53:617-624, 2018. DOI: 10.1038/s41409-017-0067-38. Dreger P, Michallet M, Bosman P et al.: Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. Bone Marrow Transplant 54:44-52, 2019. DOI: 10.1038/s41409-018-0207-49. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science 359:1361-1365, 2018. DOI: 10.1126/science.aar671110. 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/NEJMoa191434711. 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)00559-812. Goy A, Sinha R, Williams ME et al.: Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol 31:3688-3695, 2013. DOI:10.1200/JCO.2013.49.283513. Ruan J, Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 373: 1835–1844, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa150523714. 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.2008.20.797715. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al.: Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed |

| |
|--|
| Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| Indikation Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen. |
| mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study.. Lancet Oncol 19:1449-1458, 2018;. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30685-5 16. 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 Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der <u>Behandlung des Mantelzelllymphoms bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben</u>, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Ja, diese sind in einer Patienten-individuellen Therapie enthalten. |