



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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://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
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung des Berichts</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>5</b>
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>7</b>
<b>5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel</b> .....	<b>7</b>
<b>5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung</b> .....	<b>7</b>
<b>5.3 Verfügbare Datenquellen</b> .....	<b>8</b>
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
<b>5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung</b> .....	<b>13</b>
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
<b>5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V</b> .....	<b>20</b>
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

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

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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 rezidierten 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 autoleucl 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
<b>Laufende und geplante Datenerhebungen</b>			
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
<b>Abgeschlossene Datenerhebungen</b>			
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  $2 \times 10^6$  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.

### ***Vollzähligkeit***

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 Vollzähligkeit 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 zur 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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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/](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](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](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](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](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](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](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](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 <sup>a</sup>	Vorgehen
<b>Übersichten von Registern</b>			
Orphanet <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>	07.01.2022	2	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: Mantelzell-Lymphom, ORPHA:52416
EnCEPP <a href="http://www.encepp.eu">http://www.encepp.eu</a>	07.01.2022	0	Type of resource: data source Suchbegriff: mantle cell lymphoma, non-hodgkin lymphoma
IRDiRC <a href="https://irdirc.org/">https://irdirc.org/</a>	07.01.2022	0	IRDiRC Regocnized Resources, Browsen der Website
IACR <a href="http://www.iacr.com.fr">http://www.iacr.com.fr</a>	07.01.2022	0	Search: mantle cell lymphoma
<b>Ausgewählte Webseiten</b>			
Google <a href="https://www.google.de">https://www.google.de</a>	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
<b>Bibliografische Datenbanken</b>			
MEDLINE	06.01.2022	0	Suchstrategie siehe Anhang B.1
<b>Studienregister</b>			
ClinicalTrials.gov	06.01.2022	0	Suchstrategie siehe Anhang B.2
<b>Expertenbefragung</b>			
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 rezidiviertem 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 rezidiviertem 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 (C83.3<sup>1</sup>), 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?

---

<sup>1</sup> 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](http://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.