



Zusammenfassende Dokumentation

über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a
Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Odronextamab (rezidiviertes oder refraktäres follikuläres
Lymphom, mindestens 2 Vortherapien)
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 6. März 2025

Inhalt

A.	Beschreibung des Verfahrensablaufs.....	2
B.	Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....	3
C.	Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....	4
1.	Konzept des IQWiG	4
2.	Dokumentation des Beteiligungsverfahrens	4
2.1.	Unterlagen des Beteiligungsverfahrens	6
2.2.	Übersicht der Beteiligungen.....	13
2.3.	Wortprotokoll des Fachaustausches	17
2.4.	Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)	36
D.	Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b SGB V.....	53
1.	Rechtsgrundlage	53
2.	Eckpunkte der Entscheidung	53
3.	Bürokratiekostenermittlung	55
4.	Verfahrensablauf	56
5.	Beschluss	58
E.	Anhang der Zusammenfassende Dokumentation	59

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG AbD	2. November 2023 7. Dezember 2023 5. Januar 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	3. Juni 2024	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	4. Juni 2024	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	2. Juli 2024	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	15. Juli 2024	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juli 2024	Durchführung Fachaustausch
AG AbD	1. August 2024 5. Dezember 2024 20. Januar 2025 6. Februar 2025 17. Februar 2025	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. März 2025	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 23. Januar 2024 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 3. Juni 2024 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

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

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

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Marginalzonenlymphome – folliculäre Lymphome (MZoL-FL) Register	MZL-Register (Institut f. Experimentelle Tumorforschung, CCC Ulm) Albert-Einstein-Allee 11	89081 Ulm
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	iOMEDICO AG Ellen-Gottlieb-Straße 19	79106 Freiburg im Breisgau

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Kuno-Fischer-Strasse 8	14057 Berlin
CANTERA/LUPIAE Registry	Amsterdam, 1105 AZ	Netherlands
Regeneron GmbH	Pettenkoferstr. 18	80336 München
AbbVie Deutschland GmbH	Mainzer Straße 81	65189 Wiesbaden
BeiGene Germany GmbH	Maximilianstr. 54	80538 München
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Arnulfstr. 29	80636 München
Gilead Sciences GmbH	Fraunhoferstr. 17	82152 Martinsried/München
Incyte Biosciences Germany GmbH	Perchtinger Straße 8	81379 München
Ipsen Pharma GmbH	Einsteinstr. 174	81677 München
Janssen-Cilag GmbH	Johnson & Johnson Platz 1	41470 Neuss
Novartis Pharma GmbH	Roonstr. 25	90429 Nürnberg
Roche Pharma AG	Emil-Barell-Straße 1	79639 Grenzach- Wyhlen
MSD Sharp & Dohme GmbH	Levelingstr. 4a	81673 München
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH (CRISPR Therapeutics)	Sonnenstr. 19	80331 München
AstraZeneca GmbH	Friesenweg 28	22763 Hamburg

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MaE/jg

Datum:
4. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Odronextamab (Ordspono) zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms nach mindestens 2 Vortherapien einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

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

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

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

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

bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

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

2. Juli 2024

schriftlich zu äußern.

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

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

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

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „2023-AbD-009_Odronextamab_FL: Beteiligungsverfahren zur Forderung einer AbD“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

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

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

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

Hinweis: Folgende Dateibezeichnungen sind zu verwenden:

- für das Anschreiben: **Anschreiben_2023-AbD-009_Odronextamab_FL**
- für die Stellungnahme: **SN_2023-AbD-009_Odronextamab_FL**
- für die Literatur: **Nummerierung_Autor_JJJJ**

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **22. Juli 2024** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Berlin, den 4. Juni 2024

Mit freundlichen Grüßen

i. A.

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 3. Juli 2024 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Datum:
3. Juli 2024

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

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

- Odronextamab zur Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms (FL), nach mind. 2 Vortherapien

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 22. Juli 2024
um 11 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

Bitte beachten Sie, dass dieser Fachaustausch gemeinsam für die anwendungsbegleitenden Datenerhebungen zu Epcoritamab (2023-AbD-011) und Odronextamab (2023-AbD-009) zum folliculären Lymphom nach mind. 2 Vortherapien stattfindet, d. h. beide Verfahren werden in diesem Fachaustausch parallel besprochen. Die pharmazeutischen Unternehmer von Epcoritamab und Odronextamab bekommen jeweils die Möglichkeit, ein einleitendes Statement abzugeben und werden hiermit angehalten, sich im Vorfeld abzustimmen, um Redundanzen zu vermeiden. Es wird vorgesehen, zuerst das einleitende Statement für Epcoritamab und anschließend das einleitende Statement für Odronextamab anzuhören.

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen sind der pharmazeutische Unternehmer für Epcoritamab (FL), AbbVie Deutschland GmbH, sowie der pharmazeutische Unternehmer für Odronextamab (FL), Regeneron Pharmaceuticals, welche bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen können.

Bitte teilen Sie uns bis zum 12. Juli 2024 per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	nein	04.06.2024
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	ja	25.06.2024
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	nein	
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	nein	
Novartis Pharma GmbH	ja	26.06.2024
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)	ja	28.06.2024
Roche Pharma AG	ja	01.07.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	ja	01.07.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	ja	02.07.2024
Registers der German Lymphoma Alliance sowie des Trägers des Teilregisters für FL; Sponsor: German Lymphoma Alliance / Universitäts-klinikum Ulm; Prof. Dr. Heß/ Prof. Dr. Buske	ja	02.07.2024
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	ja	02.07.2024
Plattform § 65 c	ja	02.07.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	ja	02.07.2024
Regeneron GmbH	ja	02.07.2024
Ipsen Pharma GmbH	ja	02.07.2024
DGHO	nein	
Marginalzonenlymphome – folliculäre Lymphome (MZoL-FL) Register	nein	
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	nein	

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Novartis Pharma GmbH	Hr. Zuber Fr. Dr. Docter
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)	Hr. Brand-Weiner Fr. Dr. Huschens
Roche Pharma AG	Hr. Ladinek Fr. Dr. Riplinger
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Steinbach-Büchert Hr. Dr. Heuck Fr. Dr. Schönherr Fr. Dr. Sternberg
MSD Sharp & Dohme GmbH	Fr. König Fr. Eberle
Registers der German Lymphoma Alliance sowie des Trägers des Teilregisters für FL; Sponsor: German Lymphoma Alliance / Universitäts-klinikum Ulm; Prof. Heß/ Prof. Buske	Hr. Prof. Dr. Heß Hr. Prof. Dr. Bruske
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Fr. Prof. Dr. Zeißig
Plattform § 65 c	Fr. Dr. Weitmann
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Pedretti Hr. Dr. Bluhmki
Regeneron GmbH	Fr. Briswalter Fr. Dr. Edmaier-Schröger Hr. Berkemeier Fr. Dr. Rüb
<i>DGHO</i>	Hr. Prof. Dr. Wörmann
<i>Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)</i>	Fr. Dr. Jänicke

2.2.3 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Hr. Zuber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Docter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)						
Hr. Brand-Weiner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Huschens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Hr. Ladinek	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Steinbach-Büchert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Heuck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Schönherr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Sternberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. König	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Eberle	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Registers der German Lymphoma Alliance						
Hr. Prof. Dr. Heß (Uniklinik Mainz)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Buske (Uniklinik Ulm)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)						
Fr. Prof. Dr. Zeißig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Plattform § 65 c						
Fr. Dr. Weitmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bluhmki	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Regeneron GmbH						
Fr. Briswalter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Edmaier-Schröger	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Berkemeier	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Rüb	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)						
Fr. Dr. Jänicke	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein



Mündliche Anhörung

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

hier: Odronextamab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 22. Juli 2024
von 11:00 Uhr bis 12:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Dr. Heuck

Frau Dr. Schönherr

Frau Dr. Sternberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Briswalter

Frau Edmaier-Schroeger

Herr Berkemeier

Frau Dr. Rüb

Angemeldeter Teilnehmender des **Registers der German Lymphoma Alliance (Uniklinik Ulm)**:

Herr Prof. Dr. Heß

Angemeldeter Teilnehmender des **Registers der German Lymphoma Alliance (Uniklinik Mainz)**:

Herr Prof. Dr. Buske

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT)**:

Herr Prof. Dr. Zeißig

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Weitmann

Angemeldete Teilnehmende der **Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)**:

Frau Dr. Jänicke

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

Herr Zuber

Frau Dr. Docter

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

Herr Brand-Weiner

Frau Dr. Huschens

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

Frau König

Frau Eberle

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

Frau Pedretti

Herr Dr. Bluhmki

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

Frau Dr. Riplinger

Herr Ladinek

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir fahren fort mit einem Fachaustausch zu einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung, hier zwei Wirkstoffe, Odronexamab und Epcoritamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären follikulären Lymphoms. Es sind zwei pharmazeutische Unternehmer betroffen, zum einen AbbVie Deutschland, zum anderen Regeneron GmbH. Beim heutigen Fachaustausch haben wir eine Reihe von Experten und Vertreter anderer pharmazeutischer Unternehmen.

Weil wir auch hier wieder ein Wortprotokoll führen, möchte ich zunächst die Anwesenheit feststellen, damit das seine Richtigkeit im Protokoll hat. Für AbbVie Deutschland müssten anwesend sein: Frau Dr. Steinbach-Büchert, Herr Dr. Heuck, Frau Dr. Schönherr und Frau Dr. Sternberg, für Regeneron Frau Briswalter, Frau Edmaier-Schroeger, Herr Berkemeier und Frau Dr. Rüb, für das Register der German Lymphoma Alliance der Uniklinik Mainz Herr Professor Dr. Heß, für das Register der German Lymphoma Alliance der Uniklinik Ulm Herr Professor Dr. Buske, für die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren Frau Professor Dr. Zeißig, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Plattform der § 65 c Register Frau Dr. Weitmann, für RUBIN Frau Dr. Jänicke, für Novartis Pharma Herr Zuber und Frau Dr. Docter, für Johnson & Johnson Herr Brand-Weiner und Frau Dr. Huschens, für MSD Sharp & Dohme Frau König und Frau Eberle, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Herr Dr. Bluhmki sowie für Roche Pharma Frau Dr. Riplinger und Herr Ladinek.

Ich gebe zunächst – so war es verabredet – AbbVie die Gelegenheit, einleitend Stellung zu nehmen. Danach würde Regeneron ergänzen bzw. ebenfalls Stellung nehmen. Wir müssen es duplizieren, weil es ansonsten Complianceprobleme gäbe. Wer macht das für AbbVie? – Frau Steinbach-Büchert, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, sich heute im Fachaustausch über eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Epcoritamab beim rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie auszutauschen. Wir möchten, wie bereits schriftlich mitgeteilt, an dieser Stelle betonen, dass es aus kartellrechtlichen Gründen keine Abstimmung zwischen AbbVie und Regeneron im Vorhinein gab und auch hier und heute potenziell sensible Unternehmensinformationen nicht ausgetauscht werden dürfen. Aber lassen Sie mich zunächst das Team von AbbVie vorstellen: Mein Name ist Alma Steinbach-Büchert. Ich leite das Health Technology Assessment Team für die Onkologie bei AbbVie in Deutschland. Mit mir zusammen sind heute meine Kolleginnen und Kollegen da, die sich gerne vorstellen würden, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken.

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

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Schönen guten Morgen! Mein Name ist Kathi Sternberg, ich bin Statistikerin bei AbbVie, leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin heute zuständig für alle statistisch-methodischen Fragen.

Herr Dr. Heuck (AbbVie): Mein Name ist Alexander Heuck. Ich bin im Bereich von Market Access für Fragen zur Versorgungsforschung zuständig.

Frau Dr. Schönherr (AbbVie): Guten Morgen! Mein Name ist Carolin Schönherr. Ich bin Medical Managerin für Epcoritamab im follikulären Lymphom.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Vielen Dank. Dank. Heute geht es uns von AbbVie um die Diskussion der Machbarkeit und der Erfolgsaussichten einer AbD zur Quantifizierung des Zusatznutzens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Epcoritamab beim follikulären Lymphom. Ich möchte zunächst feststellen, dass Epcoritamab eine wichtige und neue Therapieoption für Patienten und Patientinnen mit einem follikulären Lymphom ist. Es wurden umfassende Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von der EMA geprüft und mit der kürzlich erfolgten positiven Zulassungsempfehlung des CHMP bestätigt. Heute sprechen wir aber über die AbD. Das Ziel dieser ist die Generierung geeigneter Evidenz für die frühe Nutzenbewertung.

Grundsätzlich sind wir sehr bestrebt, weitere Daten zu Epcoritamab zu sammeln. Wir müssen allerdings feststellen, dass das Konzept der AbD in diesem speziellen Fall nicht geeignet ist, um ausreichende Evidenz für eine Nutzenbewertung zu generieren. Das liegt an den folgenden Punkten: zum einen an der sehr kleinen Patientenzahl, die wir in Deutschland haben, zweitens an der Heterogenität sowohl in der Patientenpopulation als auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie und drittens an den methodischen Anforderungen, die an eine AbD gestellt werden. Diese Punkte möchte ich nachfolgend erläutern:

Beginnen möchte ich mit der kleinen Patientenzahl. Es sind nur sehr wenige Patienten betroffen. Das follikuläre Lymphom ist insgesamt eine seltene Erkrankung, bösartig und indolent verlaufend, und im vorliegenden Anwendungsgebiet haben wir wie gesagt Patienten, die schon mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben. Nach unseren Analysen liegt die Anzahl dieser Patienten noch unter der Untergrenze aus dem Nutzenbewertungsbeschluss zu Zanubrutinib von 370 Patienten pro Jahr. Das heißt, insgesamt sehen wir hier also sehr wenige Patienten, die in Deutschland von dieser Erkrankung betroffen sind.

Der nächste Punkt ist die Heterogenität. Wir wissen, je heterogener die Patientenpopulation und je heterogener die zVT, desto mehr Patienten brauchen wir. Das ist statistisch einfach so. Die Patienten im Anwendungsgebiet weisen in ihrer Erkrankung ein sehr unterschiedliches Risikoprofil und unterschiedliche Schweregrade auf und sind durchaus mit zwei oder mehr sehr unterschiedlichen Therapieoptionen schon vorbehandelt. Das heißt, insgesamt sprechen wir hier von einer sehr heterogenen Patientenpopulation. Die Patienten haben zum wiederholten Male eine Krankheitsprogression, und die Vortherapien haben zu keiner dauerhaften Krankheitskontrolle geführt.

In dieser Situation gibt es keinen einheitlichen Therapiestandard. Das spiegelt auch die zVT des G-BA wider. Wir haben hier nämlich eine patientenindividuelle Therapie. Sie umfasst Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, und diese haben unterschiedliche Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von Chemoimmuntherapien bis hin zu CAR-T-Zelltherapien. Im Fall einer AbD von Epcoritamab müsste also ein bedeutsamer Effekt gegenüber dem gesamten heterogenen Korb der zVT gezeigt werden.

Jetzt komme ich auf die methodischen Anforderungen zu sprechen: Bei der Durchführung der AbD müssen Confounder berücksichtigt werden. Das führt zu der statistischen Anforderung, dass die Wahrscheinlichkeit, unter Epcoritamab einen positiven Behandlungseffekt zu erzielen, mehr als doppelt so hoch sein muss wie im sehr diversen zVT-Korb. Epcoritamab ist aus unserer Sicht ein sehr effektiver Wirkstoff und zeigt ein schnelles und tiefes Ansprechen. Aber einen so großen Effekt gegen den gesamten zVT-Korb nachzuweisen, sehen wir als nicht realistisch an.

Ich möchte Ihnen das kurz an einem Beispiel verdeutlichen: In der Zulassungsstudie von Epcoritamab sehen wir bei mehrfach rezidierten, teilweise sogar doppelt refraktären Patienten, dass 64 Prozent der Patienten unter Epcoritamab eine vollständige Remission ausbilden. Schaut man sich im Vergleich dazu den zVT-Korb an, so erreichen im Mittel gerade einmal 43 Prozent der Patienten eine vollständige Remission. Dieser wirklich bedeutsame Vorteil von Epcoritamab, das heißt, 64 versus 43 Prozent, würde nun aber nicht ausreichen,

um mit der Methodik der AbD den Vorteil statistisch eindeutig zeigen zu können; denn der Anteil an Patienten mit vollständiger Remission unter Epcoritamab ist hoch, aber eben nicht mehr als doppelt so hoch wie der im zVT-Korb.

Wir haben in unserer schriftlichen Stellungnahme vom 1. Juli 2024 eine orientierende Fallzahlabeschätzung abgegeben. Das günstigste Szenario ergab dabei eine benötigte Fallzahl von über 10.000 Patienten. Ich bin mir sicher, dass Sie mir zustimmen, dass bei dieser seltenen Erkrankung eine Rekrutierung so vieler Patienten nicht möglich ist. Das zeigt das Dilemma. Grundsätzlich sind die hohe Wirksamkeit und die Sicherheit von Epcoritamab eingehend von der EMA geprüft und in der Zulassungsempfehlung des CHMP dokumentiert. Natürlich ist es wünschenswert, weitere Daten zu Epcoritamab zu sammeln, allerdings ist nicht jeder Ansatz, Daten in der tatsächlichen Versorgung zu gewinnen, gleichzeitig dazu geeignet, für die Nutzenbewertung aussagekräftige Evidenz zu generieren. Das ist das Problem, das wir hier adressieren möchten. – Jetzt stehen wir Ihnen gerne für weitere Fragen und Diskussionen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Steinbach-Büchert. Als Nächstes erteile ich Regeneron das Wort, damit wir den Fragenblock gesammelt absolvieren können. Wer macht das für Regeneron.

Frau Briswalter (Regeneron): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort, Frau Briswalter.

Frau Briswalter (Regeneron): Vielen Dank dafür. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank auch von meiner Seite für die Möglichkeit, im Rahmen des heutigen Fachaustauschs zentrale Aspekte gemeinsam mit Ihnen zu diskutieren und unsere Regeneron-Position noch einmal zusammenzufassen. Ich möchte gerne bestätigen, was AbbVie bereits ausgeführt hat. Es gab im Voraus von unserer Seite keine Abstimmung mit AbbVie.

Als erstes möchte ich gerne unser Team vorstellen. Das ist zum einen Frau Edmaier-Schroeger. Sie ist heute zuständig für medizinische Fragen. Frau Dr. Rüb verantwortet das Projekt im Bereich Market Access, und Herr Berkemeier, der zugeschaltet ist, unterstützt uns zu methodischen Themen. Mein Name ist Stefanie Briswalter, und ich leite den Bereich Market Access bei Regeneron.

Regeneron hat als forschendes pharmazeutisches Unternehmen für Odronextamab am 27. Juni eine positive Opinion des CHMP für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien erhalten. Ich möchte an dieser Stelle hervorheben, dass die Zulassung nicht als Orphan Drug erfolgen wird. Für Odronextamab laufen aktuell im OLYMPIA-Programm fünf RCTs, in denen insgesamt über 2.800 Patienten rekrutiert werden, etwa 1.700 davon allein im FL. Unsere Zulassungsstudie im Anwendungsgebiet ab der Drittlinie, die ELM-2, ist jedoch einarmig, und es ist auch richtig, dass in dieser späten Therapiesituation keine RCT geplant ist. Wir verstehen daher grundsätzlich den Wunsch nach belastbarer vergleichender Evidenz für die Nutzenbewertung. Dieser Wunsch lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet aus unserer Sicht jedoch kaum erfüllen.

Es handelt sich bei Patienten mit FL ab der Drittlinie um ein sehr kleines und sehr heterogenes Patientenkollektiv mit sehr unterschiedlicher Prognose. Nur etwa zwei bis drei Prozent der Patienten erreichen überhaupt die dritte Therapielinie, und gleichzeitig gibt es eine große Anzahl prognostisch relevanter Faktoren, die das Ansprechen und letztlich das Gesamtüberleben beeinflussen können. Um eine RCT mit hoher interner Validität durchzuführen, müsste man nach einer Vielzahl von Faktoren stratifizieren, was wiederum sehr viele Patienten erfordern würde, Patienten, die leider insgesamt selten und außerdem auf eine sehr hohe Zahl von Behandlungszentren verteilt sind. Tatsächlich basieren daher alle jüngeren Zulassungen von Monotherapien im Anwendungsgebiet auf einarmigen Studien.

Das war bei den CAR-T-Zelltherapien so, und auch bei Mosunetuzumab gab es nur einarmige Evidenz ab der Drittlinie. Es gilt also, aus unserer Sicht zu klären, ob eine AbD den Wunsch nach belastbaren und vergleichenden Daten für Odronextamab erfüllen kann. Die geschilderten Probleme bei der Durchführung von RCTs auf der Drittlinie würden ähnlich auch im Rahmen einer AbD auftreten. Anstelle der stratifizierten Randomisierung in einer RCT haben wir in der AbD die Confounder-Adjustierung. Auch dafür braucht es jedoch zum einen vollständige Informationen zu sämtlichen Confoundern und entsprechend hohe Patientenzahlen. Beides halten wir für nicht realisierbar.

Zunächst zum ersten Punkt, den Confoundern: Für eine adäquate Confounder-Adjustierung müssen diese systematisch identifiziert werden und im Register abbildbar sein. Beides ist in der Regel technisch möglich. Die relevanten Confounder müssen aber vor allem vollständig verfügbar sein, und das setzt voraus, dass sie in der Regelversorgung flächendeckend erhoben werden. Sowohl das MZoL-FL- als auch das RUBIN-Register sind im regulatorischen Sinne nicht-interventionelle Beobachtungsstudien. Unabhängig von der Datenquelle kann aus unserer Sicht eine AbD ausschließlich als nicht-interventionelle Studie durchgeführt werden, damit eine Erstattung durch die GKV erfolgt.

Das Paul-Ehrlich-Institut hat sich jüngst zu Fragen des regulatorischen Charakters von AbD geäußert. Für diagnostische Prozeduren gilt hierbei, wenn diese nicht in der Fachinformationen vorgeschrieben oder in der Regelversorgung etabliert sind, darf es im Rahmen einer nicht-interventionellen Studie nicht vorgeschrieben oder gar incentiviert werden. Als Maß für die Regelversorgung gelten dabei laut PEI der EBM- und der OPS-Katalog.

Vor diesem Hintergrund haben wir eine systematische Recherche nach Confoundern im Anwendungsgebiet durchgeführt. Darüber, ob alle beschriebenen Confounder wirklich flächendeckend in der Regelversorgung erhoben werden, würden wir heute gerne diskutieren. Fraglich ist es zum Beispiel bei der Anzahl befallener Lymphknotenregionen, der Tumormasse, Knochenmarkinfiltrationen und histologischen Transformationen sowie für den ECOG-Status.

Damit zum zweiten Punkt, der zu geringen Anzahl von verfügbaren Patienten: Die orientierende Fallzahlplanung des IQWiG geht hier von 70 bis 308 Patienten aus. Diese Zahlen basieren auf der Annahme eines Eins-zu-eins-Verhältnisses der Behandlungsarme. Das ist aus unserer Sicht absolut unrealistisch. Darüber hinaus verzichtet das IQWiG auf die Darstellung von zwei Szenarien innerhalb der selbst errechneten Ergebnisspanne, da die resultierenden Patientenzahlen zu hoch wären. Das ist sicher richtig, wir haben das nachgerechnet. Man käme auf bis zu 20.000 Patienten, und wir sind der Meinung, dass die orientierende Fallzahlplanung an dieser Stelle ganzheitlich und ergebnisoffen diskutiert werden sollte.

Schaut man sich das Szenario in der Mitte der vom IQWiG errechneten Ergebnisspanne an und verwendet man ein aus unserer Sicht realistischeres Patientenzahlenverhältnis von eins zu neun in Anbetracht der vielen therapeutischen Alternativen, so landet man bei 782 Patienten und das ohne Berücksichtigung von Trimming-Verlusten. Das ist aus unserer Sicht die Dimension, in der es sich am wahrscheinlichsten bewegen müsste. Dem stehen aktuell Rekrutierungszahlen von jährlich circa 12 Patienten im MZoL-FL-Register und circa acht Patienten im RUBIN-Register gegenüber, also ganze 20 Patienten. Das sind über drei Jahre circa 60 Patienten. Dazu kommt, dass eine Beschränkung der Versorgungsbefugnis die Patientenzahlen im Interventionsarm durch den zusätzlichen Dokumentationsaufwand bei begrenzten Personalkapazitäten sogar noch reduzieren könnte. Mit Mosunetuzumab steht ein anderer bispezifischer Antikörper zur Verfügung, der keine Dokumentationsauflagen hat, und das könnte durchaus Einfluss auf die Therapieentscheidung haben.

Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir verstehen den Wunsch nach hochwertiger und vergleichender Evidenz für die Nutzenbewertung, aus der sich vor allem ein belastbares Ergebnis ableiten lässt. Für uns ist jedoch die zentrale Frage: Kann solche Evidenz realistisch über eine AbD generiert werden? Das ist aus unserer Sicht hier nicht der

Fall. Weder reichen die verfügbaren Patientenzahlen aus, noch lassen sich die notwendigen Confounder in einer nicht-interventionellen Studie in ausreichendem Maße erheben. – Ich bedanke mich herzlich fürs Zuhören, und wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Steinbach-Büchert und Frau Briswalter, für diese Einführungen. Ich würde das gerne in drei Komplexe aufteilen, damit es nicht wie Kraut und Rüben durcheinander geht. Als erstes würde ich gerne diskutieren, wie man möglicherweise die Registerdaten aggregiert oder kooperativ zur Einbeziehung in die AbD verwenden könnte. Dann würde ich gerne über die Frage sprechen, ob es noch andere Quellen gibt, aus denen möglicherweise Überlebensdaten für die beiden Wirkstoffe ermittelt werden könnten. Als Drittes würde ich den Punkt ansprechen wollen, Frau Briswalter, den Sie angesprochen haben, jetzt auch bezogen auf die Diskussion mit den Klinikern, wie es mit den potenziellen Confoundern aussieht, in welcher Form und in welchem Ausmaß die regelhaft erhoben werden. Aber die erste Frage ist für mich zunächst eine technische, ausgehend von dem Umstand, dass wir Register brauchen. Wir haben hier im konkreten Fall auf der einen Seite das RUBIN-Register und das mehrfach erwähnte MZoL-FL-Register, das im Augenblick in das GLA-Register überführt wird.

Deshalb meine erste Frage an die Registerbetreiber: Laut dem AbD-Konzept sollen bekanntermaßen – und dazu haben Sie Stellung genommen – beide Register in die Anwendungsbegleitende Datenerhebung einbezogen werden. Inwieweit sehen Sie hier überhaupt Möglichkeiten der Zusammenarbeit untereinander? Ob eine Kooperation zwischen diesen beiden Registern überhaupt in der Praxis umsetzbar ist, ist für uns im Augenblick noch unklar, und das ist eine sehr wichtige Frage. Vielleicht könnten die Registerbetreiber dazu zum Auftakt etwas sagen. Wer möchte sich dazu äußern? – Bitte im Chat melden, weil ich nicht alle auf dem Bildschirm sehe. – Bitte schön, Herr Professor Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (GLA, Uniklinik Ulm): Grundsätzlich geht das schon. Georg, vielleicht kannst du nachher etwas zu den technischen Dingen sagen. Es sind zwei prospektive Register mit der gleichen Zielsetzung. Ich glaube schon, dass man Dinge so harmonisieren könnte, dass diese prospektive Datenerhebung im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung so harmonisiert werden könnte, dass dieser Datensatz dann zusammen für eine solche AbD genutzt werden könnte. Technisch, Georg, magst du vielleicht noch was dazu sagen? Ich glaube, dass es wahrscheinlich so sein wird, dass diese Datensätze auf den unterschiedlichen zwei Plattformen erhoben werden, aber von den Erhebungsbögen und verschiedenen Punkten, die bereits angeklungen sind, so harmonisiert werden könnten, dass man diesen Datensatz zusammen analysieren könnte. Aber vielleicht Georg noch zu den technischen Dingen und dann auch gerne das RUBIN-Register.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. Ich nehme an, Georg ist Herr Professor Heß?

Herr Prof. Dr. Heß (GLA, Uniklinik Mainz): Das ist korrekt.

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

Herr Prof. Dr. Heß (GLA, Uniklinik Mainz): Ich denke, grundsätzlich ist es so, dass international mittlerweile die Datenpunkte in einem Format vorliegen, dass man die immer miteinander abgleichen kann. Das heißt, gleiche Datenpunkte, die man erhebt, kann man auch immer zusammenführen. Es gibt im Vorfeld keinen Abgleich zwischen den Registern, sodass ich nicht sagen kann, ob die deckungsgleich in beiden Registern sind. Es ist aber davon auszugehen, dass sie sicherlich 90 Prozent plus die ähnlichen Parameter erfassen werden. Ich bin nicht so kritisch, was Confounder betrifft, weil das hier schon erwähnt worden ist. Ich glaube, die decken wir zumindest in unserem Register insgesamt gut ab. Ein Punkt, der aus meiner Sicht zu klären wäre, ist, wenn man tatsächlich prospektiv Informationen wie Lebensqualität sammelt. Dort müsste man ein vorab harmonisiertes Vorgehen definieren, weil man das, glaube ich, nicht im Nachgang zusammen auswerten kann. Es bräuchte sozusagen eine

primäre Absprache, bevor man mit dem Prozess beginnt. So viel dazu. Jetzt gebe ich gerne ans RUBIN-Register weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hess. – Frau Dr. Jänicke, bitte.

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Ich würde mich den beiden Vertretern von der GLA anschließen. Ich sehe auf rein technischer Ebene überhaupt kein Problem, dass die Register einen Datensatz generieren, der dann zusammen ausgewertet wird. Auf der rein technischen Ebene ist das absolut umsetzbar. Ich gehe auch davon aus, da wir ähnliche Ziele verfolgen, dass die Variablen, die wir erheben, jetzt schon sehr ähnlich sind und an den Stellen, wo sie es nicht wären, würden wir es machen. Bei der Lebensqualität – ich schließe mich Herrn Professor Hess an – müsste sichergestellt werden, dass der gleiche Lebensqualitätsfragebogen in beiden Projekten eingesetzt wird. Dann ist das auch harmonisiert. Auf der rein durchführungstechnischen Ebene, denke ich, liegen hier nicht die Herausforderungen, sondern eher in dem Bereich, wie es die beiden Pharmaunternehmen angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Dr. Jänicke. Dann schaue ich in die Runde. Gibt es Fragen zu diesem Komplex Register? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich zu den Problemen Patientenzahlen – und damit die Kliniker adressieren – und Confounder kommen. Wie schätzen Sie die Fallzahlschätzungen ein, jetzt bezogen auf die Kliniker? Im Beteiligungsverfahren haben wir eine Vielzahl an diagnostischen und laborparametrischen Verfahren als potenzielle Confounder durch den pU aufgezählt, und es wurde darauf hingewiesen, dass viele dieser Confounder nicht in der Regelversorgung erhoben werden. Frau Briswalter hat das eben wieder mit Blick auf das PEI getan. Können Sie uns bitte einmal erläutern, welche diagnostischen Untersuchungen in den vorliegenden Therapielinien in der Routineversorgung durchgeführt werden? – Erster Punkt.

Zum anderen wäre es hilfreich zu wissen, welche Confounder auch in Bezug auf Befunde bei Erstdiagnose in der vorliegenden stark vortherapierten Patientenpopulation überhaupt als relevant erachtet werden, und dann im Hinterkopf immer die Fallzahlen. Wir haben eben gehört, dass dahinter durchaus Fragezeichen zu machen sind.

Entschuldigung, ich habe Frau Schiller von der GKV noch zu den Registern, aber die Frage lese ich nachher nicht noch einmal vor. Wir behalten Sie im Hinterkopf. Frau Schiller, bitte.

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank, dass Sie mich noch drannehmen. Mein Chat hat nicht gleich funktioniert. Es lag nicht an Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist kein Problem.

Frau Dr. Schiller: Ich wollte gerne zum GLA-Register nachfragen. Im IQWiG-Konzept war noch von dem MZoL-FL-Register die Rede und dass es in das GLA-Register zusammengeführt wird. Dieser Prozess scheint schon in vollem Gange zu sein, wie wir Ihrer Stellungnahme entnehmen. Die Frage, die sich uns aus Ihrer Stellungnahme noch aufgedrängt hat: Sie verweisen auf eine Struktur zur Dokumentation von Daten über sogenannte Remote-Zentren. Können Sie vielleicht kurz erklären, wie das praktisch gestaltet ist und was genau erfasst wird?

Herr Prof. Dr. Heß (GLA, Uniklinik Mainz): Da darf ich mich gerne einklinken, weil das von uns sozusagen entwickelt worden ist. Das klassische Konzept war im Prinzip, jedes Zentrum wird aktiviert, und wenn Patienten kommen, werden sie dokumentiert. Das ist dann interessant, wenn Sie ein hohes Volumen an Fällen haben, ist aber kompliziert, wenn Sie sehr seltene Ereignisse haben. Dann bietet es sich an, dass man für die Dokumentation den Patienten nicht lokal, sondern dezentral aufklärt und die Dokumentation dezentral erfolgt. Das heißt, bei so seltenen Therapien wie den bispezifischen Antikörpern im Moment, wenn eine Praxis XY das macht, muss der Patient nicht den ganzen Aktivierungsprozess durchlaufen, sondern eines der aktiven Zentren wäre sozusagen Schirmherr für die Dokumentation. Das ist deshalb wichtig, weil es ungefähr 500 Behandlungsstellen in Deutschland gibt. Die wird keiner vollumfänglich abdecken können. Um das zu verbessern, haben wir das Konzept der Remote-Zentren eingeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ist die Frage beantwortet, Frau Schiller?

Frau Dr. Schiller: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich noch Herrn Berkemeier vom pharmazeutischen Unternehmer. Bitte schön.

Herr Berkemeier (Regeneron): Herr Hecken, ich wollte mich auf die Rednerliste nach Herrn Wörmann setzen, als Sie zu den Confoundern einleiteten. Die Frage ist vor allem die Verfügbarkeit, insbesondere in den späten Linien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Dann kommen Sie nach Herrn Wörmann. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte kurz das Szenario beschreiben: Wir haben jetzt drei bispezifische Antikörper, alle mit demselben Wirkprinzip. Alle drei sind Anti-CD20 und haben CD3 als zweiten Angriffspunkt. Das erste haben Sie hier vor inzwischen anderthalb Jahren besprochen. Das war das Mosunetuzumab. Die Rückmeldungen sind bisher, dass es in der Versorgung eingesetzt wird, aber keine sehr hohen Zahlen erreicht. Man muss hier kritisch anmerken, dass bei der Auswahl der Antikörper nicht nur der Antikörper selbst wichtig ist, sondern auch die Art der Applikation, und dass wir schon merken, dass subkutane Applikationen deutlich attraktiver zu sein scheinen als intravenöse Applikationen, wie sie vorher waren, erste Gruppe. Das heißt, wenn wir jetzt die beiden neuen Antikörper vergleichen, gibt es drei untereinander zu vergleichende Antikörper.

Das zweite komplett andere Wirkprinzip, aggressiver, aber nur einmal zu geben, wäre eine CAR-T-Zelltherapie. Hier ist das Tisagenlecleucel zugelassen. Das wäre der zweite Block der Vergleichstherapie. Der dritte Block der Vergleichstherapie wäre eine Rituximab enthaltende Kombinationstherapie, zum Beispiel mit Lenalidomid.

Damit komme ich zu dem zurück, was am Anfang angekündigt wurde, dass es in der Tat eine sehr große Herausforderung sein wird, ausreichend Patientenzahlen zu generieren, um die drei Antikörper untereinander zu vergleichen und die inhaltlich wichtigen Vergleiche mit CAR-T-Zellen – Intensität, aber keine Dauertherapie – oder lange Dauertherapie mit milderer Therapie wirklich zu einer Aussage zu führen. Das können wir gleich noch weiter spezifizieren, nur, damit der Rahmen klar ist. Es tut mir leid, dass es so kompliziert geworden ist. Wir freuen uns als Kliniker darüber, weil wir bei diesen Medikamenten endlich einen Fortschritt haben. In den letzten drei Jahren hat es einen deutlichen Schritt nach vorn gegeben.

Kurz zur Überleitung zu den beiden Kollegen, die Leitlinien mitverantworten: Ein wichtiger Punkt für uns beim folliculären Lymphom im zweiten Rezidiv ist die Sicherstellung, dass die Diagnose weiter stimmt. Das größte Problem, kann man nicht sagen, aber die häufigste Komplikation ist, dass sich aus dem folliculären Lymphom ein aggressives Lymphom entwickelt, und das muss diagnostisch gesichert werden. Wir haben in den Leitlinien festgelegt, dass bei atypischen Lymphknoten erneut eine Biopsie oder/und ein PET-CT erforderlich sind, um zu schauen, ob es irgendwo besonders leuchtet, wo wir es nicht sehen. Das ist eine wichtige Gruppe, weil das sonst ein kritischer Confounder wäre. Damit habe ich, glaube ich, eine ganz gute Brücke zu den weiteren diagnostischen Anforderungen geschlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Jetzt habe ich Herrn Berkemeier und Frau Dr. Weitmann von der Plattform § 65 c. Aber zunächst Herr Berkemeier für den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Berkemeier (Regeneron): Frau Briswalter hat eingangs ausgeführt, wir müssen in einer AbD aus methodischen Gründen alle Confounder, die im Anwendungsgebiet relevant sind, zum Zeitpunkt des Einschlusses kennen. Die müssen systematisch erhoben werden. Wir haben systematische Literaturrecherchen gemacht. Da kommt eine Vielzahl von Confoundern heraus. Das ist schon grundsätzlich methodisch herausfordernd. Je mehr Confounder man kontrollieren muss, desto mehr Patienten braucht man dafür, und hier ist die Frage, ob das

reicht. Wir stellen uns aber auch die Frage, ob wirklich alle in der Literatur beschriebenen relevanten Confounder zum Zeitpunkt der Drittlinie oder später – es können auch Patienten eingeschlossen werden, die beispielsweise Odronextamab in der vierten Linie erhalten –, ob da wirklich noch einmal alle Diagnostik gemacht wird. Herr Professor Wörmann hat gerade gesagt, histologische Transformationen etc. werden im zweiten Rezidiv noch einmal gemacht. Da ist die Frage, wie das bei anderen Wegen in die Drittlinie ist, Therapierefrakterität beispielsweise, und wie es mit anderen Confoundern aussieht, beispielsweise ECOG-betroffene Lymphknotenregion, Tumorlast insgesamt. Da kommen wir von der methodischen Ecke: Für eine AbD gemäß der geltenden Anforderungen, die sein müssten, bräuchten wir diese Informationen. Ich glaube, Sie können uns einen Einblick geben, ob das wirklich nahezu oder komplett flächendeckend bei allen Patienten in den verschiedenen Linien, wie sie in einer AbD eingeschlossen werden können, vorliegen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Jetzt Frau Dr. Weitmann.

Frau Dr. Weitmann (Plattform der § 65 c): Ich wollte gerne die klinischen Krebsregister ins Spiel bringen, die aufgrund der Meldepflicht eigentlich alle Patienten zum follikulären Lymphom kennen sollten, weil alle Behandler die Pflicht haben, an die zuständigen Krebsregister zu melden, sodass wir die flächendeckende Erfassung dieser Patienten haben. Wir erfassen auch über den onkologischen Basisdatensatz einen Teil der Confounder, die Sie benötigen. Zum Beispiel haben wir zu diesen Patienten die Anzahl der untersuchten und befallenen Lymphknoten. Auch der ECOG ist an uns zu melden. Von daher sind das Confounder, die wir durchaus für diese Patientenklientel mitliefern könnten. Daher wollte ich gerne die klinischen Krebsregister ins Spiel bringen, dass wir Basisparameter zu all diesen Patienten haben, zur Diagnose, auch zum Therapieverlauf, und dass diese eine Berücksichtigung finden sollten. Wir können durch diese Erfassung, durch die Einrichtung der flächendeckenden Krebsregistrierung, dafür Sorge tragen, dass nicht nur die Patienten aus Spezialregistern, sondern aus der ganzen Fläche Berücksichtigung finden könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Weitmann. Das nehmen wir zur Kenntnis, das war auch adressiert worden. Jetzt aber wieder zu den Confoundern zurück: Wer kann dazu noch etwas sagen? Herr Wörmann, Sie hatten die Brücke gebaut, aber jetzt haben wir Herrn Professor Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (GLA, Uniklinik Ulm): Ich meine, wir haben früher immer alle so Multiple-Choice-Fragen gemacht, immer alle oder nie, da wusste man, da ist irgendetwas falsch. Aber ich sehe das mit den Confoundern nicht so pessimistisch. Man müsste das einzeln durchgehen, das ist vollkommen klar. Aber es wird sehr viel erhoben, mehr als man denkt, auch in den späten Rezidiven. Herr Wörmann hat das angedeutet. Wir erfassen bereits in den prospektiven Registern sehr viel. Man könnte diese Liste an Confoundern auf jeden Fall anpassen. Da bin ich optimistisch. Wir biopsieren auch. Vorhin wurden Infiltrationsgrad im Knochenmark, Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen erwähnt. Ich glaube, das würden wir alles hinbekommen. Wie schon gesagt, alle ist immer schwierig, alle, die es gibt, ja, aber so, dass wir sagen können, die wirklich klinisch relevanten Confounder erfassen wir im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung. Da wäre ich eigentlich optimistisch, dass wir das gut hinbekommen. Wir müssten sicherlich unsere Register anpassen. Aber das geht, das ist technisch sehr gut möglich. Man müsste mit medizinischer Expertise durch diese Confounder-Liste gehen und die definieren, die wir für klinisch relevant halten. Ich glaube, das wäre machbar. Für mich ist der größere Punkt – den diskutieren wir nachher vielleicht noch – die Anzahl der Patienten. Aber von den Confoundern her wäre ich da recht positiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich würde Sie, Herr Professor Buske, sofort bitten, Ihre Einschätzung zu den Patientenzahlen zu geben – Herr Wörmann hat sich eben mit Blick auf die verschiedenen Optionen, die wir insgesamt haben, sehr zurückhaltend geäußert –, damit wir das von Ihnen auf dem Wege einer Einschätzung hören.

Herr Prof. Dr. Buske (GLA, Uniklinik Ulm): Es ist eine Tatsache, dass die Anzahl an Patienten in den späten Rezidiven beim folliculären Lymphom nicht groß ist. Das liegt daran, dass die Verweildauer der Patienten in den unterschiedlichen Therapielinien nach hinten hin abnimmt, wenn man sich den Gesamtpool an Patienten mit folliculären Lymphomen anschaut. Man hat in den späten Linien weniger Patienten. Ich habe jetzt noch einmal in unser Register geschaut, das ein sehr lebendiges, gut rekrutierendes Register ist. Wir rekrutieren um die 300 bis 400 neue Patienten pro Jahr. Das ist nicht schlecht und auch international mit führend. Wenn man sich das anschaut, haben wir um die 4,5 Prozent an Patienten, die wir in dieser Zielpopulation einschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, 4 Prozent von den 300?

Herr Prof. Dr. Buske (GLA, Uniklinik Ulm): Genau. Das sind knapp 20 Patienten. Das ist eine Tatsache. Es ist diskutiert worden, diese Zahl irgendwo nach oben zu treiben, aber nur begrenzt, weil letztendlich die Welt so ist, wie sie ist. Das heißt also, mit dem RUBIN-Register zusammen kämen wir auf eine Fallzahl, ich sage einmal, nicht ganz so pessimistisch, wie von der pharmazeutischen Industrie dargestellt. In drei Jahren könnten wir 80, 90 Patienten generieren. Immerhin. Das, glaube ich, wäre möglich. Aber das ist eine Tatsache. Das müssen wir einfach so sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. – Zu den Confoundern hat sich noch Herr Heuck von AbbVie gemeldet.

Herr Dr. Heuck (AbbVie): Ich wollte dem im Grunde beipflichten, dass wir die Confounder, ähnlich wie Sie es besprochen haben, sehen, dass sie wahrscheinlich im Moment im Register nicht alle abgebildet werden, dass es bestimmt technisch möglich ist, die Dokumentation zu erhöhen und alle Confounder abzubilden. Ich glaube, das ist tatsächlich möglich. Aber die Diskussion ging weiter, nämlich, dass die grundsätzlichen Probleme mit den Patientenzahlen dadurch nicht gelöst werden. Die Zahl, die Herr Buske gerade genannt hat, ist schon zu klein. Was eingangs erwähnt wurde, wenn wir alle Confounder identifizieren können, wenn wir alle Confounder dokumentieren können, wird das dazu führen, dass die Fallzahlen, die wir benötigen, um am Ende eine vernünftige Adjustierung zu machen, eher noch nach oben gehen. Das heißt, diese Probleme hängen zusammen und lösen sich nur durch die Confounder-Identifizierung oder -Dokumentation nicht auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dazu jetzt wieder Herr Berkemeier.

Herr Berkemeier (Regeneron): Danke, Herr Professor Buske, auch für die Zahl 80 bis 90. Ich wollte an der Stelle betonen, dass wir genau hier die Herausforderungen sehen. Das IQWiG nennt unabhängig von den verschiedenen Szenarien von Fallzahlplanungen einen Mindestwert. Schon da liegen wir drunter. Wir haben in den beiden Verfahren unterschiedliche Fallzahlplanungen gemacht. Das IQWiG hat etwas gemacht. Wir haben gerechnet. Ich glaube, AbbVie hat eingangs erwähnt, dass sie gerechnet haben. Das liegt alles weit darüber. Das geht in die vielen Hundert bis Tausende. Das halten wir für realistisch, weil man so viele Confounder kontrollieren muss und wir hier sehr gute Effekte haben, es aber für die AbD wirklich enorm ausgeprägte Effekte bräuchte, bei unausgeglichene Patientenzahlenverhältnissen. Vor dem Hintergrund sehen wir methodisch hier nicht die Möglichkeit, wie man am Ende zu belastbaren Ergebnissen kommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Berkemeier. – Jetzt hat Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, eine Frage.

Herr Dr. Jantschak: Nur eine Rückfrage, dass ich das richtig verstanden habe: Diese 90 Patienten müssten sich dann im Prinzip auf die drei Wirkstoffe, die zwei bispezifischen Antikörper und das Mosunetuzumab plus die Kontrollgruppe verteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist allgemeines Nicken – für das Protokoll. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht noch zur Klarstellung: Ja, es würde sich jeweils im Vergleich auf die drei Antikörper verteilen plus das CAR-T-Zell-Produkt oder die Entscheidung, nicht so aggressiv zu behandeln. Vielleicht noch einmal, damit Sie über die Zahl, die Herr Buske genannt hat, nicht so erschrocken sind: Das folliculäre Lymphom ist eine Erkrankung des eher höheren Lebensalters, 60 plus. Patienten haben nach der ersten Therapie eine Lebenserwartung von zehn und mehr Jahren, auch sehr lange Remissionen. Das heißt, die Gruppe der Patienten, über die wir hier reden, ist eine relativ alte Gruppe von Patienten. Das schränkt die Therapiefähigkeit ein, auch die Entscheidung der Patienten selbst, sich aggressiv behandeln zu lassen, und die Komorbidität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Briswalter.

Frau Briswalter (Regeneron): Ich würde gerne ergänzen: Es sind ungefähr 300 Patienten, sage ich einmal, im Raum, die es im unteren Wert für eine AbD bräuchte, haben wir gesagt. Wir haben vom Register gerade gehört, dass es aktuell im Anwendungsgebiet 48 Patienten sind, das heißt zwölf pro Jahr. 80 Patienten sind in drei Jahren machbar, habe ich verstanden. Das heißt, bei 80 Patienten, die sich auf alle Therapien verteilen müssen, sind wir von den 300, die es bräuchte, immer noch weit entfernt. Es kommen noch methodische Dinge dazu, wie Trimmingverluste zum Beispiel, die man jetzt, glaube ich, noch nicht so sehr berücksichtigt hat. Das IQWiG hat für die Wirkstoffe jeweils eine Eins-zu-eins-Verteilung angenommen, also gleiche Verteilung für unseren Arm versus die anderen Arme. Das ist in der Realität nicht der Fall, wenn man sich die ganzen zVT-Optionen oder Therapieoptionen ansieht, die es in dieser Indikation gibt. Von daher halten wir es für sehr ambitioniert, die Zahlen von 80 auf 300, die man braucht, erhöhen zu können. Am Ende ist einfach das Personal, das dokumentiert, ist der limitierende Faktor, denke ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sternberg von AbbVie, bitte.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Nur zur Verdeutlichung, weil jetzt diese 300 Patienten im Raum herumwabern: Diese 300 Patienten sind eine Fallzahlplanung, die das IQWiG aufgestellt hat. Die kann man kritisieren, aber die für Odronextamab gilt. Odronextamab ist nicht Epcoritamab. Das heißt, wir haben hier spezifische Zahlen für Epcoritamab, entsprechend auch eine spezifische Fallzahlplanung. – Das nur noch einmal zur Klarstellung.

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

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage, die mit dem Komplex Fallzahlschätzung zusammenhängt: Das IQWiG hat angemerkt, dass es schwierig sei, die Fallzahlschätzung für das Gesamtüberleben durchzuführen, weil die Daten fehlen. Werden die Daten mit der Veröffentlichung des EPAR zur Verfügung stehen? Die Frage geht an die beiden pharmazeutischen Unternehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Frau Steinbach-Büchert von AbbVie, bitte.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Insgesamt liegt uns der EPAR im Moment noch nicht vor, weil wir die Europäische Kommissionszulassung noch nicht haben. Deshalb kann ich diese Frage nur so beantworten: Wir wissen, dass bei der Nachbeobachtung in der Epcoritamab-Zulassungsstudie bislang ein Patient verstorben ist. Das ist nicht so viel, als dass man darauf jetzt eine Fallzahlplanung machen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Regeneron, haben Sie darauf eine Antwort?

Frau Briswalter (Regeneron): Hierzu liegen uns leider auch keine Informationen vor. Bei der Frage muss ich passen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann nehme ich noch Herrn Wörmann, danach Frau Nink vom IQWiG. Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Damit wir nicht ganz naiv aussehen: Es gibt durchaus Daten zu Überlebensraten, auch in einzelnen Berichten auf Kongressen publiziert. Die Überlebensraten liegen bei diesem Patienten sehr hoch. Das bedeutet, dass ein Patient auch im dritten Rezidiv nicht sofort stirbt. Insofern muss man es auf relativ lange Zeit anlegen.

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

Frau Nink: Guten Morgen zusammen! Ich würde gerne eine Bemerkung vorab machen, weil wir jetzt sehr viel gehört haben, was alles nicht geht. Prinzipiell ist es so, wir haben hier eine offene Frage, die beantwortet werden sollte. Offensichtlich gibt es keine RCTs, um diese Frage zu beantworten. Dann könnte man gegebenenfalls auch kleinere Effekte zeigen. Deshalb sitzen wir jetzt hier zusammen und überlegen, wie man diese Daten im Rahmen der AbD generieren kann. Was mich etwas erstaunt, ist, dass vonseiten der pharmazeutischen Unternehmer gesagt wird, dass sie nicht wissen, welche Daten im EPAR stehen.

Ich hätte konkret eine Frage: Wir hatten bei der Fallzahlplanung in beiden Konzepten das Problem, dass wir insbesondere zum OS keine Daten hatten, mit denen wir eine orientierende Fallzahlschätzung vornehmen konnten. Jetzt haben wir zumindest auf Information der Zulassungsbehörde gesehen, dass es offensichtlich für das Odronextamab im Rahmen der FLORA-Studie retrospektive Beobachtungsdaten zu einem Kontrollarm für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie gibt, wo so etwas wie Propensity-Score-basierte Analysen geplant sind. Daher die Frage: Wird es aus diesen Daten Möglichkeiten geben, eine orientierende Fallzahlschätzung für den Endpunkt OS zu machen? An AbbVie bezogen auf das Epcoritamab: Da haben Sie jetzt einen Congress-Abstract vorgelegt, wo patientenberichtete Endpunkte präsentiert wurden. Auch da die Frage: Sie werden vermutlich der Zulassungsbehörde Daten zum Überleben vorgelegt haben. Wie schaut da die Situation aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir beginnen mit AbbVie. Frau Sternberg hat sich als erstes gemeldet, danach Frau Rüb.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Natürlich ist OS ein wichtiger Endpunkt, auch in dieser Indikation. Wir haben hier bereits Daten, der eben erwähnte eine Patient, der gestorben ist. Das ist relativ wenig. Das sehen wir an dieser Stelle schon. Insofern sehen wir ein sehr gutes Sicherheitsprofil, speziell ein sehr gutes Überleben. Wir haben natürlich relativ kurze Daten, aber diese Daten haben wir bisher. Aber an dieser Stelle noch mal zur Verdeutlichung: Wir haben hier eine indolente Erkrankung. Wie schon oft erwähnt, sind die Überlebensraten hoch, speziell auch noch in der Drittlinie. Wenn wir uns die Anforderungen anschauen, die wir hier für eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung haben, nämlich, dass der Effekt doppelt so hoch sein muss, heißt das, wir müssten ein doppelt so hohes Überleben zeigen. Das ist an dieser Stelle einfach nicht realistisch. Wir sehen hier gute Überlebensraten. Die sehen wir auch bei den Komparatoren insgesamt relativ hoch. Aber innerhalb der AbD ein doppelt so hohes Überleben zu zeigen, ist an dieser Stelle nicht möglich, obwohl wir sehr gute Überlebensraten sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sternberg. – Jetzt Frau Rüb.

Frau Dr. Rüb (Regeneron): Ich schließe mich Frau Sternberg in dem Sinne an. Wir als Regeneron halten den OS nicht für den optimalen Endpunkt, um eine Fallzahlschätzung zu machen, weil es die vielen Confounder gibt. Die FLORA-Studie wurde eben kurz angesprochen. Dazu würde ich sagen, auch da werden wir keine Fallzahlschätzung machen können. Wenn Sie sich näher mit der FLORA-Studie beschäftigt haben, werden Sie gesehen haben, dass es da auch schon schwierig war, geeignete Patienten für diese Kontrollkohorte zu rekrutieren, weil wir hier dieses sehr heterogene Patientenkollektiv haben.

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

Frau Nink: Vielleicht konkret die Nachfrage an AbbVie: Sie haben berichtet – das haben Sie auch in Ihrer Stellungnahme beschrieben –, dass nach einer medianen Beobachtung von fünf

bis sechs Monaten eine Patientin oder Patient verstorben ist. Ich vermute, Sie haben mittlerweile längere Beobachtungszeiten, weil Sie selber sagen, Sie hätten sehr gute Daten. Der andere Punkt an Regeneron: Wir haben zu der FLORA-Studie, die Sie in Ihrer Stellungnahme nicht thematisiert haben, im Moment ein Abstract vorliegen. Werden dazu mit der Zulassung weitere Informationen publiziert werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte beginnen? – AbbVie.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Wir haben keine weiteren Daten zu der Optimierungskohorte. Das ist die Kohorte, die gemäß der Dosierung in der Fachinformation durchgeführt wurde. Dazu haben wir leider keine weiteren Informationen als die, die wir Ihnen in der Stellungnahme mitgeteilt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Regeneron.

Frau Briswalter (Regeneron): Ob weitere Daten zur FLORA publiziert werden, dazu kann ich Ihnen momentan leider keine Auskunft geben. Wenn das relevant ist, können wir das gern nachsehen und Ihnen gegebenenfalls nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, dann wieder Frau Nink.

Herr Dr. Jantschak: Von Regeneron habe ich gerade gehört, dass Sie OS nicht für einen geeigneten Endpunkt halten. Dasselbe kam auch bei AbbVie durch. Da ist jetzt die Rückfrage, welchen Endpunkt Sie im Rahmen der AbD für geeignet halten würden.

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

Herr Berkemeier (Regeneron): Das IQWiG hat in seinem Konzept Odronextamab Fatigue per EORTC genommen. Die Kollegen haben es gerade anklingen lassen, sicherlich ist OS in der Indikation wichtig, aber es ist ein sehr langfristiger Endpunkt, der in besonderem Maße durch die Heterogenität des Patientenkollektivs und die Heterogenität der Behandlungsoptionen verzerrt ist. Das ist bei Fatigue erst mal nur isoliert für den Endpunkt betrachtet sicher weniger der Fall, aber auch hier sehen wir, wenn man für die Fallzahlplanung realistische Annahmen verwendet, dann braucht es viele Hundert Patienten. Wir haben einmal mit einem Eins-zu-neun-Verhältnis gerechnet und sind in die Mitte der Spanne gegangen, die das IQWiG für die Effektstärke bei Fatigue per EORTC im Konzept genommen hat. Dann landen wir bei über 700 Patienten. Wir haben gerade gehört, in welcher Dimension sich die bei einer gewissen Registerausweitung rekrutierbaren Patientenzahlen bewegen, da sind wir unter 700. Das heißt, wir rutschen unter 100 und haben hier einen Faktor 7 als Differenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Jantschak, waren Sie schon dran? – Sie waren der Letzte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe mich noch einmal gemeldet, nachdem sich Frau Wenzel-Seifert gemeldet hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, dann Frau Wenzel-Seifert, Herr Wörmann, dann Herr Jantschak.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zur Fatigue. Das ist jetzt für den einen Wirkstoff für die Fallzahlberechnung herangezogen. Es sind nur Daten zu Mosunetuzumab als Vergleichstherapie heranziehbar gewesen. Das ist eine Frage an die Kliniker. Würden Sie sagen, dass das für andere Wirkstoffe vergleichbar wäre? Inwieweit kann man das bei Fatigue als Symptom der Grunderkrankung von Nebenwirkungen, also unerwünschten Wirkungen, die auch unter der Therapie auftreten, abgrenzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann von den Klinikern dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte etwas dazu sagen, aber nicht, weil ich Frau Wenzel-Seifert vorhergesehen habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist genau der kritische Punkt. Erster Punkt, Endpunkte: Ich glaube, man könnte sich einen Composite-Endpoint vorstellen. Das sind Ereignisse, und Ereignis wäre Tod, aber Ereignis wäre auch Rezidiv. Wenn man das zusammenfasst, könnte man zumindest potenziell auf Zahlen kommen, mit denen man rechnen kann. Der zweite Punkt ist, glaube ich, in dieser Patientengruppe ganz wichtig. Ich habe vorhin erwähnt, dass es ältere Patienten sind. Die Lebensqualität ist von hoher Bedeutung, und da ist Fatigue einer der Punkte. Aber Fatigue ist, genau wie es Frau Wenzel-Seifert sagt, für uns zwei Punkte. Das erste ist die Symptomatik an sich. Wie viele lymphatische Erkrankungen macht auch diese Erkrankung ein Fatigue-Syndrom. Aber Lenalidomid zum Beispiel macht das auch. Das wäre einer der potenziellen Vergleichsarme dazu. Hier überlappt sich Symptomatik mit potenzieller Nebenwirkung. Das macht es als einzelnen Endpunkt für mich schwierig. Wenn, dann müsste man über Skalen gehen, aber auch das wäre nichts, was man neu erfinden müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. Das habe ich mir schon fast so gedacht.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich will etwas aufgreifen, was wir von Regeneron ganz am Anfang gehört haben, und zwar: Wie wird Odronextamab zugelassen? Ich habe es so verstanden, es ist kein Orphan Drug. Wird es ein Conditional geben?

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

Frau Briswalter (Regeneron): Ja, es wird ein Conditional geben und kein Orphan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann frage ich noch einmal Frau Nink: Waren Sie durch? Ich hatte Sie eben unterbrochen.

Frau Nink: Ja, ich war jetzt erst einmal durch. Ich glaube, mit den Daten werden wir jetzt nicht weiterkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Hat noch jemand Fragen zu den Daten? – Frau Dr. Sternberg, bitte.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Herr Jantschak hat vorhin eine Frage an uns gerichtet, welche Endpunkte wir uns innerhalb der AbD vorstellen können. Da haben wir in unserer Stellungnahme das komplette Ansprechen proklamiert, auch weil dieser Endpunkt in der Klinik eine besondere Bedeutung hat, weil dieser Endpunkt sehr sensitiv ist und wir hier speziell für Epcoritamab -- Wir sehen hier ein tiefes und sehr schnelles Ansprechen. Das heißt, wir haben uns den sensitivsten Endpunkt herausgesucht. Wir sehen ein Ansprechen für 64 Prozent der Patienten. Also zwei Drittel der Patienten zeigen ein vollständiges Ansprechen. Selbst mit diesem wunderschönen Wert von 64 Prozent schaffen wir die AbD-Hürde, indem wir ein doppelt so hohes Risiko bzw. eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit und ein doppelt so hohes Ansprechen zeigen müssen bzw. an dieser Stelle im Vergleich zur zVT zeigen müssen. Es ist unsere große Herausforderung, dass wir wenige Patienten haben, eine hohe Diversität, eine hohe Heterogenität bei den Patienten und durch die AbD diese besondere Herausforderung haben, dass wir an der Stelle doppelt so viele Ansprechen brauchen, superschönes Ansprechen für Epcoritamab, aber nicht in der Größenordnung des wie für eine AbD nötig.

Zu Herrn Wörmann: Das hat er schön gesagt, das fand ich relativ hübsch. Wir haben uns auch angeschaut, wie es in der Safety aussieht, ob man innerhalb dieser AbD über die Safety einen

Vergleich machen könnte, und da, Herr Wörmann, gebe ich Ihnen vollkommen Recht. Wir haben hier einen sehr diversen zVT-Korb von Chemoimmuntherapie bis hin zu CAR-T-Zellen. Das heißt, wir haben auch sehr unterschiedliche Safety-Profile, die wir innerhalb dieses zVT-Korbs quasi alle mischen. Das heißt, wir bekommen hier keine eindeutige zVT-Form mit schönen Ausschlägen, sondern quasi eine Mischung aus allen möglichen zVT- und allen möglichen Safety-Profilen, beispielsweise Neutropenien. Einige Therapien machen Neutropenien, andere nicht. Wir erhalten hier keine großen Zahlen, sondern so etwas wie gemischte Zahlen. Das ist die eine Problematik.

Dann müssen wir uns wieder mit der Problematik der AbD beschäftigen. Wir bräuchten auch für die Safety ein doppelt so hohes Risiko bzw. für Epcoritamab ein halb so großes Risiko für eine spezielle Safety. Das sehen wir auch aufgrund dieser Heterogenität an dieser Stelle nicht, sodass wir insgesamt spezifisch wegen der Heterogenität sagen können, dass die AbD für diesen spezifischen Fall mit dieser Indikation für Epcoritamab nicht geeignet ist, innerhalb der AbD einen entsprechenden Zusatznutzen zu generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Sternberg, für diese Ergänzung aus Sicht eines pharmazeutischen Unternehmers. Gibt es weitere Fragen? Gibt es irgendeine andere Möglichkeit, aus anderen Quellen, aus halbwegs seriösen, tragfähigen Publikationen Daten zum Gesamtüberleben zu ermitteln? Ich gehe davon aus, das ist nicht der Fall. Wir haben, wie gesagt, diesen einen Patienten, aber gibt es in der Literatur irgendetwas? Das ist eine Frage, die ich einfach stelle. – Dann Herr Jantschak und Frau Nink.

Herr Dr. Jantschak: Noch eine Rückfrage an Regeneron bezüglich des Conditionals. Was muss im Rahmen des Conditionals vorgelegt werden? Welche Rolle spielt die Studie OLYMPIA-1, oder wird im Rahmen des Conditionals der Fokus eher auf die OLYMPIA-5 gelegt?

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

Frau Dr. Rüb (Regeneron): Ich kann das gerne machen. Sie sprachen die OLYMPIA-1 an. Da haben wir die Monotherapie Odronextamab, allerdings in der Erstlinie. Die OLYMPIA-5 ist Odronextamab in Kombination mit Lenalidomid gegenüber Rituximab und Lenalidomid beim rezidierten oder refraktären FL. Mit der EMA ist es so vereinbart, dass die Bedingung für das Conditional Approval die OLYMPIA-5 ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Jantschak, zufrieden? – Okay, danke. Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich hätte eine Frage an Herrn Wörmann, der konkret einen Endpunkt als kombinierten Endpunkt aus OS und Rezidiv vorgeschlagen hat. Für uns war das in der Beschäftigung auch die Diskussion, weil die Daten zum OS, die wir gesehen haben, in diesen Therapielinien total unterschiedlich sind. Wir sehen, bei Mosunetuzumab oder auch Tisagenlecleucel aus den Daten aus den jeweiligen Bewertungen überleben 80 bis 84 Prozent der Patientinnen und Patienten nach drei Jahren. Bei Odronextamab lagen die ersten Daten mit 63 Prozent niedriger. Wir haben diesen Abstract zu der FLORA-Studie, wo das mediane OS bei den Patientinnen und Patienten, die in dieser retrospektiven Beobachtung drin waren, mit den zu der Zeit verfügbaren Therapien bei 26 Monaten lag. Das macht für uns eine ganze Spannbreite aus. Wir hatten aber trotzdem den Eindruck, dass wir uns hier in der Drittlinie oder ab der Drittlinie – die Patientinnen und Patienten, die in späteren Linien sind, wären auch im Anwendungsgebiet – nach wie vor noch in einer prognostisch sehr schlechten Gruppe befinden. Oder sehen Sie, Herr Wörmann, jetzt schon eine Situation, in der wir uns doch in Richtung Kuration bewegen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das Wort „Kuration“ möchte ich hier nicht in den Mund nehmen. Aber das ist jetzt analog zu anderen bispezifischen Antikörpern. Wir sehen nur wenige Plateaubildungen, und wenn, dann erst nach relativ langer Zeit und auch nur für eine relativ kleine Zahl von Patienten. Das mag für CAR-T-Zellen anders sein. Aus dem, was Sie

gerade zitierten, dass die Überlebensrate in den ersten beiden Studien, die Sie zitierten, zu den ersten Medikamenten gut aussahen, mag ich keinen Vergleich machen. Ich denke schon, aus unserer Sicht, die ersten sehen immer gut aus; denn man nimmt die jungen, die fitten Patienten, die eine gute Überlebenserwartung haben. Wir haben gerade bei den bispezifischen Antikörpern in der Versorgung eine rasche Lernkurve gesehen. Man merkt, dass man auch ältere Patienten mit gutem Gewissen behandeln kann. Dann sieht die Überlebensrate nicht mehr ganz so gut aus. Ich würde mich im Moment nicht trauen, bei den sehr vorläufigen Daten Zahlen zu nennen, was mittlere Überlebensdaten angeht. Ich glaube schon, dass wir insgesamt, was Sie zuletzt zitiert haben mit 26 Monaten – Ich erwarte bessere Zahlen bei der Gesamtgruppe der Patienten. Das heißt, von der wirklich schlechten Prognose kommen wir, glaube ich, etwas weg. Aber mehr mag ich mich bei der Heterogenität der bisher untersuchten Kollektive nicht aus dem Fenster hängen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Nink, ergänzende Frage oder Frage beantwortet?

Frau Nink: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Ja, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich weiß nicht, ob ich die Frage stellen darf. Ich habe lange darüber nachgedacht. Die beiden pharmazeutischen Unternehmer haben vorher gesagt, sie hätten sich im Vorfeld aus kartellrechtlichen Gründen nicht abgesprochen. Das IQWiG hat in seinem Konzept eine Plattformstudie angesprochen. Das würde voraussetzen, dass Sie bei der Erstellung des SAP und SP in irgendeiner Form zusammenarbeiten. Sie müssen die Frage nicht beantworten, wenn Sie nicht möchten. Aber falls Sie es beantworten, wäre es sehr hilfreich. Wäre es überhaupt eine Möglichkeit für Sie, in dieser Form zusammenzuarbeiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Frau Steinbach-Büchert.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Eine Zusammenarbeit mit anderen pUs ist, wie gesagt, nicht möglich. Was man machen kann, ist, dass wir als AbbVie mit dem Registerbetreiber zusammenarbeiten. Letztendlich löst aber auch die adaptive Plattformstudie die Probleme oder Herausforderungen, die wir gerade mit Confoundern, mit Heterogenität der Patienten, mit Heterogenität der zVT, der kleinen Patientenzahl angesprochen haben, nicht. Das heißt, wir sehen die AbD nach wie vor, ob nun als AbD oder als adaptive Plattformstudie, als nicht geeignet an, um aussagekräftige Evidenz für eine Nutzenbewertung heranziehen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Steinbach-Büchert. – Frau Briswalter und dann wieder Frau Wenzel-Seifert.

Frau Briswalter (Regeneron): Was die Durchführbarkeit angeht, würde ich mich AbbVie anschließen. Ob eine Zusammenarbeit möglich wäre, das wäre etwas, das wir rechtlich prüfen müssten, was wir in diesem Stadium noch nicht vorgenommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann würde ich gerne eine Nachfrage an die Registerbetreiber stellen. Es wurde angesprochen, es wäre gegebenenfalls möglich, wenn Sie das vonseiten der Register vermitteln. Sehen Sie sich zu so etwas in der Lage, zwischen zwei pharmazeutischen Unternehmern, die zum gleichen Zeitpunkt eine AbD starten, einen abgestimmten SAP und SP zu vermitteln?

Herr Prof. Dr. Heß (GLA, Uniklinik Mainz): Ich glaube, das wäre für uns absolut notwendig. Wir könnten nicht getrennte Programme laufen lassen. Ich glaube, man würde die Daten voreinander schützen. Das ist klar. Das wäre eine Frage des Reportings. Aber dafür eine Plattform zur Verfügung zu stellen, wäre nicht nur möglich, sondern eine Notwendigkeit für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Jänicke (RUBIN): Ich schließe mich dem an. Wir müssten genau wissen, was rechtlich möglich ist und was nicht. Wir wären als Betreiber diejenigen, die beraten, was bezüglich Datenerhebung, Patientenrekrutierung etc. möglich ist. Wie Herr Hess sagt, müssten die Daten entsprechend abgestimmt sein. Ich denke, das wäre lösbar, wenn es aus rechtlicher Sicht für die beiden Unternehmen lösbar ist.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Danke. Weitergehende Fragen habe ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Beschwerden? – Nein. Dann zur finalen Beschwerde: Wir beginnen wieder mit Frau Dr. Steinbach-Büchert und danach Frau Briswalter. Kurzes Fazit, die Welt ist schwierig.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für den sehr informativen Austausch. Wir haben viel gehört über Confounder, Patientenzahlen, Heterogenität und auch die statistischen und methodischen Anforderungen im Rahmen der AbD. Das bleibt alles bestehen, auch wenn man sich eine adaptive Plattformstudie anschaut. Ebenso ist der zeitliche Aspekt bei Aufsetzen und Durchführung der Kombination von zwei Registern zu berücksichtigen. Wir möchten den G-BA bitten, diese Punkte in all seinen Überlegungen und Diskussionen zu berücksichtigen und bedanken uns für den Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Briswalter, bitte.

Frau Briswalter (Regeneron): Herzlichen Dank, Herr Vorsitzender. Ich möchte es nicht als Klage anklingen lassen, sondern erst mal zusammenfassen. Ich bedanke mich für den offenen Dialog bei allen Parteien. Ich denke, das war sehr hilfreich für uns. Die Frage ist, ob eine AbD im Anwendungsgebiet wirklich belastbare Evidenz für die Nutzenbewertung generieren kann. Ich denke, wir haben viele wichtige Punkte diskutiert, die dabei eine Rolle spielen. Gerade die Patientenzahlen – das haben wir gehört – könnten ambitioniert werden. Wie Herr Professor Buske sagte, sind wir mit 80 Patienten in drei Jahren weit von dem entfernt, was es aus unserer Sicht bräuchte. Auch die notwendigen Confounder lassen sich im Rahmen einer nicht-interventionellen Studie nicht in ausreichendem Maße erheben, zumindest aus unserer Sicht. Es laufen aktuell mehrere RCTs zu Odronextamab mit knapp 1.700 Patienten im FL, deren Ergebnisse wir noch vor Abschluss einer AbD erwarten würden. Von daher sehen wir die Anwendungsbegleitende Datenerhebung kritisch und bitten darum, dass unsere Position bei der Prüfung berücksichtigt wird. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das Wort „Klage“ dürfen Sie nicht missverstehen. Das war nicht im Sinne von Klage und nur Destruktion gemeint, sondern ich wollte damit zum Ausdruck bringen, dass ich mit Blick auf mögliche Fallzahlen, auf Confounderproblematiken bei Ihnen beiden eine nur zurückhaltende Euphorie gesehen habe. So können wir uns, glaube ich, verständigen, zurückhaltend euphorisch, weil Sie gesagt haben, wir müssen Evidenz generieren. Wir bedanken uns auch. Wir bedanken uns bei den pharmazeutischen Unternehmen. Wir bedanken uns bei den Experten, den Registerbetreibern. Wir werden das jetzt zu überlegen haben. Vor diesem Hintergrund beende ich diese Anhörung. Schönen Resttag noch für die, die wir nicht mehr sehen. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:15 Uhr

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

Regeneron:

„[Es] zeigt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet [...] eine inkonsistente Beurteilung der Erforderlichkeit im Anwendungsgebiet, da für den CD20xCD3-bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab kein AbD-Verfahren eingeleitet wurde, wohl aber für die Wirkstoffe Odronextamab und Epcoritamab. Aus Sicht von Regeneron ist diese unterschiedliche Beurteilung nicht sachgerecht. [...] Indem für das Arzneimittel Odronextamab eine AbD durchgeführt werden soll, nicht aber für das Wettbewerbspräparat Mosunetuzumab, werden wesentlich gleiche Sachverhalte bei verschiedenen am Markt teilnehmenden Wettbewerbern ungleich behandelt.“

Die verfügbare und geplante Evidenzlage für die Arzneimittel Odronextamab und Mosunetuzumab ist aus Sicht von Regeneron hinreichend vergleichbar. Für beide Wirkstoffe erfolgte die Zulassung bzw. erfolgt voraussichtlich auf Basis einarmiger nicht-vergleichender Studien nach mind. 2 vorangegangenen systemischen Therapielinien und es laufen randomisierte vergleichende Phase-3-Studien für die Anwendung in früheren Linien, und zwar entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie mit Lenalidomid oder Chemotherapeutika. [...] Für das Wettbewerbspräparat entsteht so ein Marktvorteil, da die Verordnung von Odronextamab für die Ärzte – bei Durchführung der AbD – mit einem zusätzlichen Dokumentationsaufwand einhergehen würde. [...] Die geplante AbD für Odronextamab ist damit geeignet, eine Wettbewerbsverzerrung zu begründen. [...] In diesem Kontext sieht Regeneron eine AbD für Odronextamab analog zur Situation bei Mosunetuzumab als nicht erforderlich noch angemessen an. [...]

Mit den Studien OLYMPIA-1 (NCT06091254), OLYMPIA-2 (NCT06097364) und OLYMPIA-5 (NCT06149286) laufen für den Wirkstoff Odronextamab aktuell drei randomisierte kontrollierte Phase-3-Studien (RCT) im Indikationsgebiet FL. Diese untersuchen [...] die Monotherapie (OLYMPIA-1) bzw. Kombinationstherapie (OLYMPIA-2) mit Odronextamab in der Erstlinienbehandlung des FL. OLYMPIA-1 vergleicht Odronextamab und Rituximab in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika, die nach eigenem Ermessen des behandelnden Arztes gewählt werden. [...] OLYMPIA-2 vergleicht Odronextamab in Kombination mit den Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison/ Prednisolon (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (CVP) gegenüber der Kombination von Rituximab mit CHOP. [...] OLYMPIA-5 vergleicht die Wirksamkeit zwischen Odronextamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab mit Lenalidomid [ab der zweiten Therapielinie]. [...] Unter Berücksichtigung von Verfahrensfristen und Erfahrungswerten zur Zeitplanung von AbD wäre auf dieser Grundlage mit einer erneuten Nutzenbewertung im Jahr 2032 zu rechnen. Dem gegenüber stehen geplante Studienabschlüsse der drei laufenden RCT zu Odronextamab im Jahr 2029 (OLYMPIA-1 und OLYMPIA-5) bzw. 2030 (OLYMPIA-2). Entsprechend könnte zum Zeitpunkt einer erneuten Nutzenbewertung für Odronextamab für das r/r FL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien auf Grundlage einer AbD bereits eine Quantifizierung des Zusatznutzens in anderen Therapielinien und Regimen anhand der jeweiligen RCT erfolgt sein. [...] Aus Sicht von Regeneron ist vor dem Hintergrund dieser zukünftig zu erwartenden, indikationsübergreifenden Evidenz für Odronextamab die Angemessenheit und damit die Erforderlichkeit von AbD nicht gegeben.“

PEI:

„Voraussichtlicher deutscher Wortlaut: Orspono als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem

Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben. [...]

Wir möchten [...] erwähnen, dass es eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt (FLORA, R1979-ONC20103, NCT05338879 [...]).“

Bewertung des G-BA:

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle bei nicht-randomisierten Vergleichen werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Gemäß der Aussagen der Betreibenden des Registers der German Lymphoma Alliance (GLA-Register) und des RUBIN-Registers (Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies – RUBIN) im Fachaustausch werden derzeit nur wenige Patientinnen und Patienten in den späten Therapielinien des follikulären Lymphoms durch die Register erfasst. So würden lediglich 4,5 % der 300 bis 400 rekrutierten Patientinnen und Patienten des GLA-Registers für die Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Frage kommen. Die Registerbetreibenden gaben im Fachaustausch an, dass unter Einbeziehung sowohl des GLA- als auch des RUBIN-Registers davon ausgegangen wird, dass in drei Jahren 80 – 90 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation insgesamt rekrutiert werden können. Diese Anzahl würde für eine adäquate Confounder-Adjustierung nicht ausreichen.

Aus den Angaben der G-BA Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die vorliegende Zielpopulation ergibt sich theoretisch eine größere verfügbare Patientenzahl. Der pharmazeutische Unternehmer könnte durch entsprechende Maßnahmen zu einer höheren Meldequote für die Zielpopulation in den Registern beitragen. Unter Berücksichtigung der von den klinischen Sachverständigen und den Registerbetreibenden dargelegten Limitationen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass eine Erhöhung der Patientenzahl in den beiden Registern auf eine Höhe, die für die sinnvolle Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, nicht mit einem verhältnismäßigen Aufwand erzielt werden kann. Somit kommt der G-BA in dem konkret vorliegenden Fall zu dem Ergebnis, dass trotz der bestehenden Evidenzlücken eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Zielpopulation nicht durchgeführt werden kann.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ein.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Zur Population:

AbbVie:

„Aufgrund der stark heterogenen Patientenpopulation und der entsprechend begrenzten Strukturgleichheit ist ein statistischer Vergleich innerhalb der AbD erschwert. [...] [Es] können Patienten in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten eingeteilt werden. [...] Hochrisikopatienten [...] [werden] tendenziell eher mit bispezifischen Antikörpern bzw. CAR-T-Zelltherapie behandelt, während Niedrigrisikopatienten eher mit einer anti-CD20-Antikörper-basierenden Therapie oder konventionellen Chemotherapien behandelt werden. Als Konsequenz aus dieser Heterogenität im Anwendungsgebiet wären grundlegende Unterschiede in den Baseline-Charakteristika in den Therapiearmen zu erwarten. [...] Durch die hohe Heterogenität der Patientenpopulation ist zu erwarten, dass nicht alle untersuchten Patienten gematcht werden können und somit nicht in die statistischen Auswertungen eingehen.“

Bewertung des G-BA:

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle bei nicht-randomisierten Vergleichen werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Gemäß der Aussagen der Betreibenden des Registers der German Lymphoma Alliance (GLA-Register) und des RUBIN-Registers (Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies – RUBIN) im Fachaustausch werden derzeit nur wenige Patientinnen und Patienten in den späten Therapielinien des follikulären Lymphoms durch die Register erfasst. So würden lediglich 4,5 % der 300 bis 400 rekrutierten Patientinnen und Patienten des GLA-Registers für die Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Frage kommen. Die Registerbetreibenden gaben im Fachaustausch an, dass unter Einbeziehung sowohl des GLA- als auch des RUBIN-Registers davon ausgegangen wird, dass in drei Jahren 80 – 90 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation insgesamt rekrutiert werden können. Diese Anzahl würde für eine adäquate Confounder-Adjustierung nicht ausreichen.

Aus den Angaben der G-BA Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die vorliegende Zielpopulation ergibt sich theoretisch eine größere verfügbare Patientenzahl. Der pharmazeutische Unternehmer könnte durch entsprechende Maßnahmen zu einer höheren Meldequote für die Zielpopulation in den Registern beitragen. Unter Berücksichtigung der von den klinischen Sachverständigen und den Registerbetreibenden dargelegten Limitationen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass eine Erhöhung der Patientenzahl in den beiden Registern auf eine Höhe, die für die sinnvolle Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, nicht mit einem verhältnismäßigen Aufwand erzielt werden kann. Somit kommt der G-BA in dem konkret vorliegenden Fall zu dem Ergebnis, dass trotz der bestehenden Evidenzlücken eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Zielpopulation nicht durchgeführt werden kann.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung

von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ein.

Zum Komparator:

BMS:

„BMS weist [...] darauf hin, dass [...] insbesondere Immuntherapien (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Mosunetuzumab) relevante, neue Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet darstellen. Hingegen zählt die Rituximab-Monotherapie [...] nicht zum Therapiestandard. Ebenso stellt die Kombination von Obinutuzumab und Bendamustin [...] keine vernünftige Option mehr dar. Die entscheidende Rolle in der Dritt- und Viertlinie stellt gemäß Aussagen der Kliniker die Immuntherapie – CAR-T-Zellen oder bispezifische Antikörper – dar. [...] Änderungsvorschlag: Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [...].“

GLA:

„Wir schlagen folgende Ergänzungen vor.

- Zanubrutinib/Obinutuzumab (EMA-Zulassung 2023)
- Alternative Chemotherapien, z.B. R-CHOP oder äquivalente Kombinationen
- Epcoritamab und Odronextamab selbst (resultierend aus den jeweiligen AbD)
- Alternative CAR-T-Zellprodukte mit Zulassung in höheren Linien: Axicabtagene autoleucel
- Idelalisib oder Rituximab Monotherapie – Reservetherapie, wird dennoch gelegentlich eingesetzt“

Novartis:

„[D]ie allogene Stammzelltransplantation [stellt] eine Therapieoption dar, insbesondere bei jüngeren Patienten mit gutem Allgemeinzustand und bei Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation. Daher sollte [...] die allogene Stammzelltransplantation als zweckmäßige Vergleichstherapie zusätzlich berücksichtigt werden. [...] Die DGHO-Leitlinie nennt [...] zusätzlich Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie als Behandlungsoption ab dem zweiten Rezidiv. Zudem führt sie ab dem dritten Rezidiv Idelalisib als weitere Therapiemöglichkeit auf. Diese beiden Behandlungsoptionen sollten auch bei Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berücksichtigung finden [...].“

Bewertung des G-BA:

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle bei nicht-randomisierten Vergleichen werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Gemäß der Aussagen der Betreibenden des Registers der German Lymphoma Alliance (GLA-Register) und des RUBIN-Registers (Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies – RUBIN) im Fachaustausch werden derzeit nur wenige Patientinnen und Patienten in den späten Therapielinien des follikulären Lymphoms durch die Register erfasst. So würden lediglich 4,5 % der 300 bis 400 rekrutierten

Patientinnen und Patienten des GLA-Registers für die Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Frage kommen. Die Registerbetreibenden gaben im Fachaustausch an, dass unter Einbeziehung sowohl des GLA- als auch des RUBIN-Registers davon ausgegangen wird, dass in drei Jahren 80 – 90 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation insgesamt rekrutiert werden können. Diese Anzahl würde für eine adäquate Confounder-Adjustierung nicht ausreichen.

Aus den Angaben der G-BA Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die vorliegende Zielpopulation ergibt sich theoretisch eine größere verfügbare Patientenzahl. Der pharmazeutische Unternehmer könnte durch entsprechende Maßnahmen zu einer höheren Meldequote für die Zielpopulation in den Registern beitragen. Unter Berücksichtigung der von den klinischen Sachverständigen und den Registerbetreibenden dargelegten Limitationen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass eine Erhöhung der Patientenzahl in den beiden Registern auf eine Höhe, die für die sinnvolle Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, nicht mit einem verhältnismäßigen Aufwand erzielt werden kann. Somit kommt der G-BA in dem konkret vorliegenden Fall zu dem Ergebnis, dass trotz der bestehenden Evidenzlücken eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Zielpopulation nicht durchgeführt werden kann.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ein.

Zum Outcome:

GLA:

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

PEI:

„Schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen zählen nicht zu den charakteristischen Nebenwirkungen von Odronextamab (mit Ausnahme von Tachykardie als häufiger schwerer Nebenwirkung, speziell bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion). Wir gehen allerdings davon aus, dass Herzerkrankungen [...] als Endpunkt eingeschlossen werden, um einen geringeren Schaden von Odronextamab gegenüber der Vergleichstherapie, insbesondere gegenüber Bendamustin, nachweisen zu können.

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

Bewertung des G-BA:

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle bei nicht-randomisierten Vergleichen werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Gemäß der Aussagen der Betreibenden des Registers der German Lymphoma Alliance (GLA-Register) und des RUBIN-Registers (Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies – RUBIN) im Fachaustausch werden derzeit nur wenige Patientinnen und Patienten in den späten Therapielinien des follikulären Lymphoms durch die Register erfasst. So würden lediglich 4,5 % der 300 bis 400 rekrutierten Patientinnen und Patienten des GLA-Registers für die Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Frage kommen. Die Registerbetreibenden gaben im Fachaustausch an, dass unter Einbeziehung sowohl des GLA- als auch des RUBIN-Registers davon ausgegangen wird, dass in drei Jahren 80 – 90 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation insgesamt rekrutiert werden können. Diese Anzahl würde für eine adäquate Confounder-Adjustierung nicht ausreichen.

Aus den Angaben der G-BA Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die vorliegende Zielpopulation ergibt sich theoretisch eine größere verfügbare Patientenzahl. Der pharmazeutische Unternehmer könnte durch entsprechende Maßnahmen zu einer höheren Meldequote für die Zielpopulation in den Registern beitragen. Unter Berücksichtigung der von den klinischen Sachverständigen und den Registerbetreibenden dargelegten Limitationen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass eine Erhöhung der Patientenzahl in den beiden Registern auf eine Höhe, die für die sinnvolle Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, nicht mit einem verhältnismäßigen Aufwand erzielt werden kann. Somit kommt der G-BA in dem konkret vorliegenden Fall zu dem Ergebnis, dass trotz der bestehenden Evidenzlücken eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Zielpopulation nicht durchgeführt werden kann.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ein.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

Regeneron:

„[Es ist] selbst bei einer deutlichen Erhöhung der eingeschlossenen Patientenzahlen nicht realistisch, dass auch nur annähernd ausreichend Patienten eingeschlossen werden. Unter Verwendung realistischer Annahmen zum Patientenzahlenverhältnis wären selbst unter der Annahme eines Ereignisanteils von 65 % mindestens 265 Patienten erforderlich, um einen ausreichend großen Effekt im Endpunkt Fatigue nachweisen zu können. [...] Es bedürfte daher einer mehr als Versiebenfachung der aktuellen Rekrutierung des MZoL-FL-Registers. Es müssten außerdem anhand des Anteils von 3 – 4 % an Patienten mit mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien insgesamt zwischen 6.625 und 8.833 Patienten mit FL ab der Erstlinie im Register eingeschlossen werden, damit die notwendige Patientenzahl erreicht werden

könnte. Berücksichtigt man ferner einen Anteil von 25 % Trimmingverlusten, wäre zum Einschluss der dann notwendigen 331 Patienten sogar eine Verneunfachung der Rekrutierung und insgesamt die Dokumentation von etwa 8.275 bis 11.033 Patienten mit FL erforderlich. Die Dimension der notwendigen Erhöhung der eingeschlossenen Patientenzahl ist im MZoL-FL-Register nach Auffassung von Regeneron weder realisierbar noch angemessen. [...] Inwiefern die im RUBIN-Register dokumentierten Patienten [...] repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sind, ist fraglich.[...] [Im RUBIN-Register] bewegen sich die jährlichen Patientenzahlen mit rechnerisch 7 – 8 in einer grundsätzlich ähnlichen bzw. noch niedrigeren Dimension wie die des MZoL-FL-Registers. [...] Die Dimension der notwendigen Erhöhung der eingeschlossenen Patientenzahl ist daher selbst bei gemeinsamer Betrachtung von MZoL-FL-Register und RUBIN-Register nach Auffassung von Regeneron weder realisierbar noch angemessen. [...] Anhand der Angaben des RUBIN-Registers ist zwar eine Erhöhung der Registerabdeckung denkbar, jedoch nicht ansatzweise in der Größenordnung, die für das Erreichen der notwendigen Patientenzahlen notwendig wäre. [...] [Die] Wirkung [...] [der Beschränkung der Versorgungsbefugnis ist] ebenfalls stark eingeschränkt, da eine nur für Odronextamab geltende Beschränkung der Versorgungsbefugnis die Therapien im Komparatorarm nicht umfasst. [...] Die freiwillige Teilnahme an den Registern ist ebenfalls für viele Zentren – insbesondere niedergelassene Arztpraxen – durch die Verfügbarkeit von qualifiziertem Personal limitiert. [...]

Um sowohl für den Interventions- als auch Komparatorarm in Frage zu kommen, müssen die Ein-/Ausschlusskriterien dementsprechend Kontraindikationen der jeweiligen Therapien berücksichtigen sowie notwendige Testungen, um Zugang zu diesen zu erhalten. [...] [Diese] müssen diese für alle Patienten gleichermaßen für den Einschluss in die Registerstudie erfüllt sein und erhoben werden. [...] Eine technische Einführung neuer Datenfelder, ist zwar denkbar, jedoch besteht das Problem der Verfügbarkeit in der Routineversorgung. [...] [Die] ohnehin zu niedrigen Patientenzahlen [würden] durch die Notwendigkeit des Vorliegens zu Informationen zu zahlreichen Ein- und Ausschlusskriterien zur Gewährleistung der Positivität reduziert werden. [...]

[Regeneron hat] erste systematische Recherchen zu prognostischen Faktoren im Anwendungsgebiet [...] durchgeführt. [...] [Es erscheint] sehr wahrscheinlich, dass eine Reihe potenzieller Confounder im Anwendungsgebiet aktuell nicht in den beiden identifizierten Registern erhoben wird. Diese Einschätzung basiert nicht zuletzt darauf, dass die Erhebung zu jeder Therapielinie nicht Teil der Regelversorgung und deren Vergütung ist. Das betrifft insbesondere aktuelle Laborparameter (Hämoglobin-, Serum-LDH- und Serum-B2-Mikroglobulin-Spiegel), Bildbefunde (Anzahl befallener Lymphknotenregionen, Tumorlast und Knochenmarkinfiltration) sowie pathologische Befunde (histologische Transformationen). Ob die notwendigen Blutentnahmen, Bildgebungsmaßnahmen sowie pathologischen Untersuchungen in der Routineversorgung durchgeführt werden, ist derzeit zumindest fraglich. [...] Die Ergänzung möglicher Confounder kann [...] eine erhebliche Umsetzungshürde darstellen, wenn diese bisher nicht in der Routineversorgung erfasst werden. Gründe für das Fehlen spezifischer Daten können sein, dass deren Erhebung für eine spezifische in der Indexlinie verfolgte Therapiestrategie nicht relevant ist und/ oder deren Erhebung in der deutschen Regelversorgung nicht geeignet vergütet wird. Dies kann zu erheblichen Anteilen fehlender Werte für Confounder führen, was wiederum einer adäquaten Adjustierung entgegensteht. [...]

Der nicht-interventionelle Charakter einer AbD ist [...] nur bei klinischen Prüfungen gemäß Artikel 2 Abs. 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 gewährleistet. Dies setzt voraus, dass an den Studienteilnehmern keine diagnostischen Verfahren oder Überwachungsverfahren angewendet werden, die über die normale klinische Praxis hinausgehen. Die Forderungen der Erhebung präspezifizierter Daten zu festgelegten Zeitpunkten – mit erstmaliger Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien und damit Einschluss in die AbD – ist somit immer dann nicht vereinbar mit dem nicht-interventionellen Charakter

der Primärdatenquelle, wenn die Daten nicht ohnehin genau zum vorgesehenen Zeitpunkt im Rahmen der Regelversorgung erhoben werden. [...] [Es ist] aktuell nicht möglich, die Erhebung dieser Daten per Studienprotokoll vorzuschreiben, wenn sie über das in der Regelversorgung übliche Maß bzw. die in der Regelversorgung üblichen Intervalle hinaus geht. [...]

Fazit: [...] [Es erscheint] zum aktuellen Zeitpunkt unwahrscheinlich, dass tatsächlich alle für eine Confounder-Adjustierung erforderlichen Confounder im Rahmen der Regelversorgung zum maßgeblichen Zeitpunkt der Therapieentscheidung bei erstmaliger Erfüllung der Ein- bzw. Nicht-Erfüllung der Ausschlusskriterien erhoben werden. Während eine Anpassung der Datenfelder in den vorgesehenen Registern kurzfristig möglich ist, setzen die regulatorischen Anforderungen an eine nicht-interventionelle Studie voraus, dass keine diagnostischen Verfahren oder Überwachungsverfahren angewendet werden, die über die klinische Praxis hinausgehen. Eine Erhebung und Adjustierung für Confounder, die aktuell nicht im Rahmen der Regelversorgung zum richtigen Zeitpunkt erhoben werden, ist daher unabhängig von einer technischen Umsetzbarkeit in den nicht-interventionellen MZoL-FL- und RUBIN-Registern nicht möglich.“

AbbVie:

„Die Ärzte und Patienten müssen zusätzlichen Mehraufwand leisten, um diese Studie durchzuführen. Aus Sicht von AbbVie stellt dieser Ressourcenaufwand eine unverhältnismäßige Mehrbelastung bei erwartbar ausbleibendem Erkenntnisgewinn dar. Die AbD ist nicht geeignet, im vorliegenden Anwendungsgebiet Daten zu generieren, die den methodischen Anforderungen an die Nutzenbewertung genügen.“

ADT:

„[D]ass die Daten der klinischen Krebsregister derzeit nicht als Primärdatenquelle für eine AbD geeignet seien [...] erscheint nicht zwingend plausibel. Aus unserer Sicht wären bei einer Auswertung des von den klinischen Krebsregistern beantworteten Fragebogens (Anhang B und C) ähnliche Bewertungen erfolgt wie für das MZoL-FL Register und das RUBIN Register. Dies gilt insbesondere für folgende Kriterien: 1. Abgrenzung der Patientenpopulation und Dokumentation der Therapieentscheidung; 2. Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte; 3. Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PRO); 4. Erhebung unerwünschter Ereignisse; 5. Sicherstellung der Richtigkeit der Daten; 6. Eignung als primäre Datenquelle in Abhängigkeit von der Fragestellung. [...] Entsprechend des onkologischen Basisdatensatzes liegen Informationen zu Patienten- und Tumorcharakteristika vor (z.B. Alter, Geschlecht, Entität, Stadien, Klassifikation, Histologie, etc.), wobei die Datenerhebung anlassbezogen erfolgt (Diagnose, Therapiebeginn- und ende, Verlaufsmeldung, Sterbemeldung). Eine Selektion und Stratifikation von Patienten- und Vergleichskohorten, z.B. Patienten mit FL Grad 1-3a und mindestens zwei Vorbehandlungen, ist somit möglich. Zusätzlich liegen die real durchgeführten Behandlungs- und Therapieinformationen vor. [...] Zusätzlich erfolgt die strukturierte Registrierung von aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen. [...] Für die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten erfolgen in den Krebsregistern Dateneingabeproofungen. Zusätzlich werden die Krebsregister jährlich hinsichtlich anhand von vorgegebenen Prüfkriterien (z.B. Vollständigkeit, Vollständigkeit, etc.) von den GKV-Landesvertretungen evaluiert. Lediglich die Erhebung von PRO sind in den Krebsregisterdaten nicht abgebildet.

Die Daten der klinischen Krebsregister sollten aus unserer Sicht neben den Daten des MZoL-FL Registers und des RUBIN Register verwendet werden, um Schwächen von unterrepräsentierten Versorgungsebenen/-sektoren zu kompensieren und zu einer Erhöhung der Patientenzahlen beizutragen. [...] Perspektivisch gehen wir davon aus, dass durch das Gesetz zur Zusammenführung der Krebsregisterdaten mit Etablierung der sog. „Stufe 2“, also einer anlassbezogenen Datenzusammenführung, eine Einbeziehung der Klinischen Krebsregister in die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3b SGB V mittelfristig erleichtert wird.“

BMS:

„BMS weist darauf hin, dass [...] individuelle Präferenzen der Patient:innen und Ärzt:innen sowie die ärztliche Therapiefreiheit zum Tragen kommen. Insbesondere können bei der Wahl der Therapie u.a.

- der Ort der Verabreichung (ambulant vs. stationär vs. nur in speziell qualifizierten Zentren),
- die patientenindividuelle Abwägung zwischen dem zu erwartenden Risiko für bestimmte Nebenwirkungen und dem Nutzen [...],
- die [...] Therapiesequenz,
- sowie weitere Kriterien wie z.B. die Dauer der Therapie (Einmaltherapie vs. begrenzte Anzahl an Zyklen vs. kontinuierlich bis zum Progress), oder die Applikationsform (Infusion vs. oral)

eine Rolle spielen. BMS ist demnach der Ansicht, dass das Sicherstellen der Therapieauswahl ohne Berücksichtigung patientenspezifischer Merkmale [...] schwer umsetzbar erscheint.

[...] Da der Stellenwert von Odronextamab in der Versorgung noch nicht absehbar ist, kann weiter nicht abschließend bewertet werden, ob sich Patient:innen, die mit Odronextamab behandelt werden, (systematisch) von den Patient:innen unterscheiden, die mit den verschiedenen zVT Optionen behandelt werden.

Insgesamt kann ein [...] Selektionsbias auch durch die Adjustierung von Confoundern nicht adäquat behoben werden, da es sich entweder um nicht-messbare Kriterien handelt oder die Annahme der Positivität im Allgemeinen verletzt ist. [...]

In prospektiven Registern kann [...] die Möglichkeit eines Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Dieser tritt z.B. dann auf, wenn Patient:innen, die für eine Odronextamab-Therapie nicht geeignet sind, in den Vergleichsarm eingeschlossen werden. Mit einer historischen Kontrollgruppe (idealerweise aus demselben Register), die die Versorgungssituation vor der Einführung von Odronextamab widerspiegeln kann, wäre diese Art von Verzerrung nicht gegeben.

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

GLA:

„Die Umsetzung [der anwendungsbegleitenden Datenerhebung] kann [...] aus den zur Verfügung stehenden Mittel des Registers nicht getragen werden. Insofern ist die Realisierung von einer Unterstützung des Projektes durch Mittel des pharmazeutischen Unternehmens abhängig. [...]

[A]uch retrospektive Daten [stellen] ein wertvolles Mittel dar, bei den insgesamt geringen Fallzahlen des Krankheitsbildes die prospektiven Daten abzusichern. Diese Daten sind im Register bereits vorhanden und könnten ohne Mehraufwand ergänzend analysiert werden. [...]

Das Teilregister FL hat bereits über 1300 Patienten rekrutiert mit einer Rate von ungefähr 300-400 Neueinschlüssen pro Jahr. [...] Im Teilregister FL sind bereits 84 Zentren aktiviert. Zusammenfassend ist somit [...] von einer repräsentativen Zahl an Zentren und einer entsprechenden Patientenpopulation auszugehen. [...] Eine Aktivierung aller potentiellen Zentren ist jedoch insbesondere durch die limitierten Ressourcen der Register und der Zentren nicht möglich. Als alternativen Mechanismus hat das GLA-R eine Struktur aufgebaut, die es ermöglicht über sogenannte „Remote-Zentren“ Daten von Patienten aus nicht GLA-R Registerpartner oder weiteren Zentren zu dokumentieren. Dies ermöglicht eine umfassendere

projektspezifische Akquise von Patienten, die auch im Zuge einer AbD genutzt werden kann, um einen möglichst großen Anteil von Patienten zu erfassen. [...]

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

MSD:

„Die Kombination der beiden identifizierten Register (MZoL und RUBIN) wird aus methodischen und organisatorischen Gründen als kritisch angesehen. Um den hohen erforderlichen Aufwand zu rechtfertigen, ist es wichtig, dass für die geplante AbD nur ein einziges Register verwendet wird.

Die Verwendung von zwei getrennten Datenquellen führt zu nicht adjustierbaren Störfaktoren wie beispielsweise Zentrumseffekte, Heterogenität der erhobenen Daten oder unterschiedlicher Selektionsbias der beiden Register. Auch die Unterschiede im Registeraufbau, in der Dokumentation und den anwenderbasierten Schulungen ist von Register zu Register verschieden und wird ein unterschiedliches Qualitätsniveau darstellen. [...] Angesichts der minimalen Unterschiede in den beiden Fragestellungen bezüglich des Outcomes scheint es sinnvoller, sich auf eines der beiden Register festzulegen und dieses gegebenenfalls, um die fehlenden Variablen zu ergänzen. Im Hinblick auf das parallel erstellte AbD-Konzept für Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet schlagen wir [...] vor, dass für beide AbD dieselbe Vergleichsgruppe herangezogen wird und somit u.a. die Operationalisierungen vereinheitlicht wird. Dies ist jedoch nur möglich, wenn beide AbD auf demselben Register basieren. Andernfalls besteht ein hohes potenzielles Risiko für Verzerrungen bei der Datenerhebung.“

Bewertung des G-BA:

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle bei nicht-randomisierten Vergleichen werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Gemäß der Aussagen der Betreibenden des Registers der German Lymphoma Alliance (GLA-Register) und des RUBIN-Registers (Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies – RUBIN) im Fachaustausch werden derzeit nur wenige Patientinnen und Patienten in den späten Therapielinien des follikulären Lymphoms durch die Register erfasst. So würden lediglich 4,5 % der 300 bis 400 rekrutierten Patientinnen und Patienten des GLA-Registers für die Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Frage kommen. Die Registerbetreibenden gaben im Fachaustausch an, dass unter Einbeziehung sowohl des GLA- als auch des RUBIN-Registers davon ausgegangen wird, dass in drei Jahren 80 – 90 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation insgesamt rekrutiert werden können. Diese Anzahl würde für eine adäquate Confounder-Adjustierung nicht ausreichen.

Aus den Angaben der G-BA Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die vorliegende Zielpopulation ergibt sich theoretisch eine größere verfügbare Patientenzahl. Der pharmazeutische Unternehmer könnte durch entsprechende Maßnahmen zu einer höheren Meldequote für die Zielpopulation in den Registern beitragen. Unter Berücksichtigung der von den klinischen Sachverständigen und den Registerbetreibenden dargelegten Limitationen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass eine Erhöhung der Patientenzahl in den beiden Registern auf eine Höhe, die für die sinnvolle Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, nicht mit einem verhältnismäßigen Aufwand erzielt werden kann. Somit kommt der G-BA in dem konkret vorliegenden Fall zu dem Ergebnis, dass trotz der bestehenden Evidenzlücken eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Zielpopulation nicht durchgeführt werden kann.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ein.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

Regeneron:

„Da die Extrapolation des IQWiG für Regeneron anhand der verfügbaren Informationen nicht nachvollziehbar ist, bleibt unklar, ob der Unterwert der angegebenen Spanne der extrapolierten Ereignisanteile von 63 % für Odronextamab aus einer Extrapolation auf Basis des zitierten Minimalwerts von 27,3 % zu einem Messzeitpunkt erfolgte. Dies wäre nicht sachgerecht. [...] Das Vorgehen eines Verzichts auf die Darstellung von Szenarien, die die Realisierbarkeit einer AbD in Frage stellen würden, ist aus Sicht von Regeneron nicht nur nicht sachgerecht, sondern in besonderem Maße problematisch, da die orientierende Fallzahlschätzung im Rahmen von IQWiG-Konzepten einen zentralen Bestandteil der Beurteilung der Realisierbarkeit gem. Kapitel 5 § 54 Abs. 1 Nr. 3 VerFO G-BA darstellt. Um ungeachtet dessen eine möglichst objektive Beurteilung zu ermöglichen, sind im Folgenden die Ergebnisse einer eigenen Fallzahlschätzung für die im IQWiG-Konzept nicht berichteten Szenarien dargestellt. [...] [Die] vom IQWiG getroffene Annahme einer 1:1-Verteilung der Patienten auf die Studienarme im vorliegenden Fall [ist] nicht realistisch. Im Anwendungsgebiet existieren eine Vielzahl etablierter und innovativer Therapien, sodass für Odronextamab nicht annähernd von einem Versorgungsanteil von 50 % ausgegangen werden kann. [...] Realistischer erscheint für Odronextamab in den ersten drei Jahren nach Markteinführung ein Anteil von 10 % oder weniger. [...] Unter Verwendung realistischer Annahmen zum Patientenzahlenverhältnis (1:9) folgt in allen Szenarien eine Verdopplung bis Verdreifachung der benötigten Patientenzahlen. Bereits im optimistischsten Szenario, welches durch die Ereignisratenspanne des IQWiGs tatsächlich abgedeckt wird (Ereignisrate von 65 % unter Odronextamab), ergeben sich 265 benötigte Patienten als realistischer Minimalwert. Bei einer Ereignisrate von 75 % unter Odronextamab, welches die Mitte, der vom IQWiG berechneten Spanne der erwartbaren Effektstärke darstellt, wären 782 Patienten erforderlich. [...] Vor dem Hintergrund der tatsächlich erwartbaren Patientenzahlen [...] könnte [...] eine Realisierbarkeit lediglich unter Heranziehen offensichtlich übermäßig optimistischer Annahmen gegeben sein und ist damit tatsächlich nicht gewährleistet. [...]

Die epidemiologische Quantifizierung der theoretischen Patientenzahl im Anwendungsgebiet kann als erste Einordnung gesehen werden, ist jedoch für die Beurteilung der Realisierbarkeit einer AbD nicht ohne weiteres verwendbar. Entscheidend für die Realisierbarkeit ist vielmehr

die Anzahl an Patienten, die tatsächlich in die adjustierten Analysen einer AbD eingeschlossen werden könnten. Gegenüber der theoretischen Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet ist diese reduziert, und zwar durch maßgebliche Faktoren wie die Registerabdeckung, die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie Verlusten durch Trimming im Rahmen von Propensity-Score-Analysen. [...] [Das] Patientenkollektiv der Zulassungsstudie ELM-2 [war] von stark vortherafierten FL-Patienten gekennzeichnet, wobei ein Anteil von 54 % der Patienten sich bei Einschluss in die Studie in der vierten oder einer späteren Therapielinie befand. Die große Mehrheit der Patienten würde zum Zeitpunkt des erstmaligen Erfüllens der Ein- und Ausschlusskriterien in eine prospektive AbD zu Odronektamab eingeschlossen, d. h. bei Erreichen der Drittlinie und Therapie mit Odronektamab oder einer der Komparatortherapien. Gemäß dem Intention-to-Treat-Prinzip (ITT-Prinzips) erfolgt zu diesem Zeitpunkt eine Zuordnung zum Interventions- oder Kontrollarm. Alle Patienten, die in der dritten Therapielinie dem Komparatorarm zugeteilt werden und in einer späteren Therapielinie Odronektamab erhalten, können daher nicht im Interventionsarm erfasst werden, sondern sind dem Kontrollarm zugeordnet. [...] Somit wird das Patientenzahlenverhältnis weit entfernt von einer ausgeglichenen 1:1-Verteilung liegen, was die Bedeutung einer Betrachtung des vorgelegten 1:9-Szenarios unterstreicht. [...] Die Therapielinie bzw. die Anzahl vorausgegangener Rezidive stellt einen wichtigen Confounder im Anwendungsgebiet dar. Da bei prospektiver Datenerhebung davon auszugehen ist, dass die große Mehrheit der Patienten im Vergleichsarm mit der dritten Therapielinie in die AbD eingeschlossen würde, wäre eine erhebliche Imbalance für den Confounder „Therapielinie“ zu erwarten. Entsprechend müsste ein erheblicher Anteil von Kontrollpatienten vor Durchführung adjustierter Analysen aus der Analysepopulation getrimmt werden und/ oder Drittlinienpatienten müssten im Vergleichsarm erheblich heruntergewichtet werden, um die Balance des Confounders „Therapielinie“ auf ein akzeptables Maß zu bringen. [...] Selbst unter Verwendung des – im vorliegenden Fall eher niedrig angesetzten – Richtwerts von 25 % wären entsprechend mindestens 331 im Register erfasste Patienten [...] notwendig. [...]

Fazit: [...] Unter Berücksichtigung realistischer Annahmen zum Einschluss von Patienten und methodischen Aspekten wie bspw. Trimming, Vermeidung von Doppelerfassungen und Gewährleistung von Positivität ist davon auszugehen, dass selbst unter den optimistischsten Annahmen zur Effektstärke über 300 Patienten für eine AbD erforderlich wären. Demgegenüber steht eine Rekrutierungsleistung der beiden vorgesehenen Register zusammen von bisher ca. 20 Patienten pro Jahr. Es bräuchte daher eine Erhöhung des Patienteneinschlusses um mindestens das 4 – 5-fache. Bei Heranziehen weniger optimistischer Szenarios zur Effektstärke wären in vielen Szenarios deutlich über 1.000 Patienten bis hin zu zehntausenden Patienten erforderlich. Eine derartige Erhöhung der Rekrutierung ist [...] weder angemessen noch realisierbar, nicht zuletzt, da der Erweiterung der Registerabdeckung unter Realbedingungen bspw. Durch Personalkapazitäten Grenzen gesetzt sind.“

AbbVie:

„AbbVie hat erhebliche Zweifel an der generellen Durchführbarkeit einer AbD im Anwendungsgebiet. [...] [Es] wurde mit dem G-BA-Beschluss zu Zanubrutinib am 6. Juni 2024 ein neuerer Beschluss für dasselbe Anwendungsgebiet veröffentlicht. In diesem Beschluss geht der G-BA von einer Patientenzahl von etwa 370 – 840 aus. [...] Diese Aktualisierung war zum Zeitpunkt der Erstellung des IQWiG-Konzepts noch nicht verfügbar. Daher sollte der Beschluss zu Zanubrutinib im IQWiG-Konzept ergänzt werden und als Grundlage für die Ableitung der verfügbaren Patientenzahl dienen. [...] Die Annahme, die Behandlung dieses Patientenkollektivs vollständig in einer Registerstudie zu dokumentieren und somit für die AbD zugänglich zu machen, ist nicht realistisch. Es ist davon auszugehen, dass lediglich ein Teil der in Deutschland wohnhaften Patienten tatsächlich an einer AbD teilnimmt. [...] AbbVie hat eine methodisch analoge Prävalenzermittlung auf Basis der Abrechnungsdaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS durchgeführt, welche für das Jahr 2020 eine

deutlich niedrigere Prävalenz von 11.370 Patienten ergab. [...] Eine Auswertung der IQVIA-Oncology-Dynamics-Daten für die Jahre 2022 und 2023 ergab, dass von 807 Patienten mit FL in Deutschland, für die in diesem Zeitraum eine aktive Therapie dokumentiert wurde, lediglich 17 Patienten eine Therapie in der dritten oder einer höheren Therapielinie erhielten. Der berechnete Anteil liegt somit bei lediglich 2,11 %. [...] [Es] wurden in den teilnehmenden deutschen Zentren im ersten Quartal dieses Jahres etwas mehr als die Hälfte (55 %) der dokumentierten Patienten mit 3L+ FL mit einer Therapieoption der zVT behandelt. Die restlichen 45 % erhielten eine andere Therapie und stünden folglich gar nicht für eine AbD zur Verfügung. Dies begrenzt die Anzahl der Patienten, die für eine AbD in Frage kommen, weiter.

Aus all diesen Gründen ergibt sich, dass die Zahl der Patienten, die für eine AbD im vorliegenden Anwendungsgebiet überhaupt infrage kommt, weit unter der Untergrenze der Population im aktuellen Nutzenbewertungsbeschluss von Zanubrutinib liegen muss. Hinzu kommt, dass der G-BA zwei parallele Verfahren zur Forderung einer AbD im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeleitet hat, mit den Wirkstoffen Epcoritamab und Odronextamab. Dies impliziert, dass Daten für zwei Interventionen [...] sowie für die zVT gleichzeitig erhoben werden müssen. Die Datenerhebungen für die Interventionen [...] Epcoritamab und Odronextamab müssten folglich parallel aus dem ohnehin begrenzten Patientenkollektiv rekrutiert werden. [...] Es ist unwahrscheinlich, dass dieser Engpass einfach durch eine Erhöhung der Datenerhebungskapazitäten behoben werden kann. Einerseits ist die Abdeckung der Register bereits sehr gut, andererseits gibt es schlichtweg nicht genügend Patienten, die für methodisch belastbare Analysen benötigt werden. Die geringe Anzahl von Patienten mit 3L+ FL lässt die langfristige Durchführbarkeit einer AbD auch bei einem deutlichen Ausbau der Registerinfrastruktur fraglich erscheinen. [...]

Die Methodik der Fallzahlberechnung weist diverse Schwächen auf.

- Anstatt auf der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), also einer patientenindividuellen Therapie (PiT), basiert die Fallzahlberechnung lediglich auf dem einfachen Vergleich mit Mosunetuzumab. Diese Therapieoption stellt jedoch nur einen der insgesamt fünf Bestandteile der zVT dar. Zudem handelt es sich um die Therapieoption, die gemäß den Angaben des RUBIN-Registers nur bei 2 Patienten, d. h. bei etwa 4 % der Patienten im Register, eingesetzt wurde. Mosunetuzumab ist somit nicht geeignet, um den Gesamteffekt der PiT darzustellen.
- Die Extrapolation der Ergebnisse zur Fatigue auf einen dreifach längeren Zeitraum [...] ist mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und sollte daher nicht die Grundlage einer Fallzahlberechnung sein. [...]
- Der enorme Anstieg der Fallzahl ab einem Effekt von 75 % [...] demonstriert, dass erhebliche Unsicherheiten bestehen und folglich der tatsächliche Wert um ein Vielfaches höher sein kann. [...] [W]enn sich bei der Kalkulation ein unverhältnismäßig hoher Stichprobenumfang ergibt, zeigt dies auf, dass eine AbD nicht verhältnismäßig durchgeführt werden kann.
- Die Annahme einer 1:1-Verteilung ist [...] unrealistisch [...]. Da mehrere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ist davon auszugehen, dass nur ein geringer Anteil der Patientenpopulation mit Odronextamab behandelt wird, zumal neben Odronextamab auch andere bispezifische Antikörper mit ähnlichem Wirkmechanismus zur Verfügung [...].
- Nicht berücksichtigt wurde die Notwendigkeit eines Propensity Score Matchings, das mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Erhöhung der berechneten Fallzahl führt. [...] Aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulation ist die Durchführbarkeit der AbD fraglich.

[...] Somit ist die Methodik der Fallzahlberechnung nicht sachgerecht. [...]

Leider sind die Berechnung der Fallzahl und die Bestimmung der Dauer der AbD in diesem Konzept nicht sachgerecht oder nachvollziehbar. Die angegebenen Patientenzahlen in der Fallzahlabeschätzung des IQWiG sind viel zu niedrig und nicht geeignet, um über die Durchführbarkeit einer AbD zu diskutieren. [...] Damit ist die Forderung einer AbD für Odronextamab beim 3L+ FL nicht verhältnismäßig und es sollte im vorliegenden Fall von der Forderung nach einer AbD und von Auswertungen abgesehen werden.“

BMS:

„[BMS erachtet] die folgenden Punkte bei der Fallzahlschätzung als kritisch:

1. [...] Es bleibt offen, ob der Fallzahlschätzung Rücklaufquoten des Fragebogens von 100% über alle Erhebungszeitpunkte zugrunde liegt. Der Einfluss geringerer Rücklaufquoten bleibt unklar.
2. [...] Sofern sich das [Rekrutierungs-] Verhältnis in Richtung der Vergleichstherapie verschiebt, erhöht sich die benötigte Fallzahl.
3. [...] [Mosunetuzumab] umfasst [...] lediglich eine einzige Therapieoption der zVT [...]. Inwiefern sich die benötigte Fallzahl ändert, wenn andere/alle Therapieoptionen einer patientenindividuellen Therapie berücksichtigt werden, lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht bewerten.
4. [...] [Es ist zu diskutieren, ob] ein Hazard Ratio (HR) von $\leq 0,35$ realistisch ist. Unter ansonsten identischen Annahmen würde ein größeres HR die [...] Patientenzahl von 308 (deutlich) übersteigen.

Änderungsvorschlag: Die orientierende Fallzahlschätzung sollte dahingehend überprüft werden, dass alle Therapieoptionen der zVT möglichst vollständig berücksichtigt werden. Weiter sollte das erwartete Rekrutierungsverhältnis näher beleuchtet werden und potenziell zu optimistische Schätzungen sollten [...] kritisch analysiert und ggf. angepasst werden. Darüber hinaus sollte diskutiert werden, inwiefern eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Morbiditätspunkts Fatigue sowie des angenommenen Hazard Ratios die Realisierbarkeit einer AbD im vorliegenden Anwendungsgebiet von Odronextamab abschließend bewerten kann.“

GLA:

„Einschränkend muss zu der Zahl rekrutierbarer Patienten das kompetitive Behandlungsumfeld erwähnt werden. Die Einführung gleichartig wirkender Präparate [...] lässt eine verlässliche Abschätzung der Rekrutierung in den Therapiearm mit Odronextamab kaum zu. [...] Beim FL ist die Rekrutierbarkeit vermutlich durch einen tendenziell früheren Einsatz des Therapieverfahrens, sowie die gleichzeitige Durchführung einer AbD bei zwei der drei dann zugelassenen bispezifischen Antikörpern insgesamt günstiger zu beurteilen.“

Ipsen:

„Wir halten [...] [die orientierende Fallzahlschätzung] aufgrund der großen Spannweite nicht praktikabel und empfehlen eine konkrete Handlungsempfehlung mit deutlich kleinerer Spannweite.“

Johnson & Johnson:

„Die Optionen der als zVT definierten patientenindividuellen Therapie - von Rituximab-Monotherapie bis zu Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) - sind sehr heterogen. Daher ist [...] fraglich, ob unterschiedlich operationalisierte Vergleichsdaten von nur einer der 5 Optionen der zVT „patientenindividuelle Therapie“ für ein Symptom eine valide Grundlage für eine orientierende Fallzahlschätzung für eine AbD bilden können. [...]

Das IQWiG macht keine Angaben zur Rekrutierungsdauer. Daher bleibt offen, wie bei paralleler Durchführung zweier Verfahren im selben Anwendungsgebiet (selbst bei

überlappendem oder identischem Kontrollarm) die Rekrutierung der dann insgesamt höher anfallenden Patientenanzahl [...] in einer angemessenen Zeit umsetzbar bleibt.“

MSD:

„Da die Fallzahl insbesondere bei einer prospektiven Studie dieses Umfangs u.a. Auswirkung auf die Machbarkeit, die Ressourcenintensität sowie die Aussagekraft der Studie hat und als Standard bei der Planung wissenschaftlicher (prospektiver) Studien gilt, sollte diese so gut wie möglich durchgeführt werden. Hierbei ist es wichtig, Sensitivitätsanalysen (basierend auf spezifischen Annahmen) zur Planung der Fallzahl durchzuführen.“

Novartis:

„Aus Sicht von Novartis ist, [...] im Rahmen der orientierenden Fallzahlschätzung die Notwendigkeit einer sehr umfangreichen Confounderkontrolle zu berücksichtigen. Die geschätzte Fallzahl von 100 bis 308 Patienten erscheint dahingehend zu niedrig angesetzt. [...]

Darüber hinaus geht das IQWiG [...] von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 [...] aus. Diese Annahme erscheint aus zwei Gründen fraglich. Zum einen würden durch Einbezug von Epcoritamab im Rahmen einer Plattformstudie zwei Interventionsarme vorliegen. Zum anderen beinhaltet die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte patientenindividuelle Therapie fünf Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, die noch [...] erweitert werden sollten. Daher erscheint es wahrscheinlich, dass deutlich mehr Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen würden. Die erforderliche Fallzahl müsste dadurch erhöht werden. [...]

Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Therapieoptionen im Vergleichsarm, der Vielzahl an relevanten Confoundern und des potenziell ungleichen Rekrutierungsverhältnisses zwischen Interventions- und Vergleichsarm, ist jedoch von einer deutlich höheren benötigten Fallzahl als vorgeschlagen auszugehen.“

Bewertung des G-BA:

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle bei nicht-randomisierten Vergleichen werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Gemäß der Aussagen der Betreibenden des Registers der German Lymphoma Alliance (GLA-Register) und des RUBIN-Registers (Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies – RUBIN) im Fachaustausch werden derzeit nur wenige Patientinnen und Patienten in den späten Therapielinien des follikulären Lymphoms durch die Register erfasst. So würden lediglich 4,5 % der 300 bis 400 rekrutierten Patientinnen und Patienten des GLA-Registers für die Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Frage kommen. Die Registerbetreibenden gaben im Fachaustausch an, dass unter Einbeziehung sowohl des GLA- als auch des RUBIN-Registers davon ausgegangen wird, dass in drei Jahren 80 – 90 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation insgesamt rekrutiert werden können. Diese Anzahl würde für eine adäquate Confounder-Adjustierung nicht ausreichen.

Aus den Angaben der G-BA Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die vorliegende Zielpopulation ergibt sich theoretisch eine größere verfügbare Patientenzahl. Der pharmazeutische Unternehmer könnte durch entsprechende Maßnahmen zu einer höheren Meldequote für die Zielpopulation in den Registern beitragen. Unter Berücksichtigung der von den klinischen Sachverständigen und den Registerbetreibenden dargelegten Limitationen

wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass eine Erhöhung der Patientenzahl in den beiden Registern auf eine Höhe, die für die sinnvolle Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, nicht mit einem verhältnismäßigen Aufwand erzielt werden kann. Somit kommt der G-BA in dem konkret vorliegenden Fall zu dem Ergebnis, dass trotz der bestehenden Evidenzlücken eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Zielpopulation nicht durchgeführt werden kann.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ein.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

AbbVie:

„[Es ist] selbst unter idealen Voraussetzungen schwierig, bei kleineren Stichprobenumfängen statistisch signifikante Effekte bei einer verschobenen Hypothesengrenze zu zeigen. Bei heterogenen Daten ist es dagegen nahezu unmöglich. Nur mit einer sehr großen Gesamtpopulation rekrutierter Patienten könnte gewährleistet werden, dass in beiden Armen der AbD ausreichend Patienten für eine methodisch belastbare Analyse zur Verfügung stünden. Dies ist jedoch im vorliegenden Fall in einem angemessenen Zeitrahmen nicht realisierbar.“

BMS:

„Die Notwendigkeit, dass nicht nur der Punktschätzer für den Behandlungseffekt, sondern das gesamte korrespondierende Konfidenzintervall unterhalb dieser Schwelle liegen soll (Verschiebung der Nullhypothese), erscheint vor dem Hintergrund des Aufwands der angemessenen Confounder-Berücksichtigung eine zu strenge Forderung zu sein [...].“

Bewertung des G-BA:

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle bei nicht-randomisierten Vergleichen werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Gemäß der Aussagen der Betreibenden des Registers der German Lymphoma Alliance (GLA-Register) und des RUBIN-Registers (Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies – RUBIN) im Fachaustausch werden derzeit nur wenige Patientinnen und Patienten in den späten Therapielinien des follikulären Lymphoms durch die Register erfasst. So würden lediglich 4,5 % der 300 bis 400 rekrutierten Patientinnen und Patienten des GLA-Registers für die Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Frage kommen. Die Registerbetreibenden gaben im Fachaustausch an, dass unter Einbeziehung sowohl des GLA- als auch des RUBIN-Registers davon ausgegangen wird, dass in drei Jahren 80 – 90 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation insgesamt rekrutiert werden können. Diese Anzahl würde für eine adäquate Confounder-Adjustierung nicht ausreichen.

Aus den Angaben der G-BA Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die vorliegende Zielpopulation ergibt sich theoretisch eine größere verfügbare Patientenzahl. Der pharmazeutische Unternehmer könnte durch entsprechende Maßnahmen zu einer höheren Meldequote für die Zielpopulation in den Registern beitragen. Unter Berücksichtigung der von den klinischen Sachverständigen und den Registerbetreibenden dargelegten Limitationen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass eine Erhöhung der Patientenzahl in den beiden Registern auf eine Höhe, die für die sinnvolle Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, nicht mit einem verhältnismäßigen Aufwand erzielt werden kann. Somit kommt der G-BA in dem konkret vorliegenden Fall zu dem Ergebnis, dass trotz der bestehenden Evidenzlücken eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Zielpopulation nicht durchgeführt werden kann.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ein.

D. Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b SGB V

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Odronextamab hat am 22. August 2024 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004, zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 geändert) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V stand zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch aus.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Odronextamab hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Odronextamab begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Odronextamab für die zugelassene Patientenpopulation (Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien);
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die o.g. zugelassene Patientenpopulation.

Im Rahmen der Studienrecherche durch den G-BA wurde die einarmige Studie ELM-2 (NCT03888105¹) identifiziert. Darüber hinaus wurde die Plattformstudie Glo-BNHL (NCT05991388²) identifiziert, welche pro Behandlungsarm nur eine sehr geringe Stichprobengröße einschließt und ausschließlich bis zu einem Alter von ≤ 25 Jahren rekrutiert. Somit sind die in der Studienrecherche identifizierten Studien nicht geeignet, um die

¹<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105>

²<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991388?cond=NCT05991388&rank=1>

Evidenzlücken der für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte zu schließen. Im Nachgang zur Durchführung der Studienrecherche äußerte der pharmazeutische Unternehmer, dass weitere klinische Studien in öffentlichen Studienregistern gemeldet wurden. Aus diesen Studien ergibt sich jedoch keine Verbesserung der Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Odronextamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien, da Erwachsene mit unbehandeltem folliculärem Lymphom untersucht wurden (OLYMPIA-1, NCT06091254³; OLYMPIA-2, NCT06097364⁴) bzw. Odronextamab als Teil einer Kombinationstherapie untersucht wurde (OLYMPIA-2, NCT06097364⁵; OLYMPIA-5, NCT06149286⁶).

Auf Basis dieser Datenlage war davon auszugehen, dass keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Odronextamab als Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation (Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien) vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage für diese Patientenpopulation erwartet werden konnte. Daher hielt der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Mit Beschluss vom 1. Februar 2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Odronextamab eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

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

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

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben.

³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091254>

⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06097364>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06097364>

⁶ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06149286>

Im Rahmen der Konzepterstellung wurde die Studie ELM-1 identifiziert, welche ebenfalls nicht-vergleichend angelegt und damit nicht geeignet ist, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beraten.

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle bei nicht-randomisierten Vergleichen werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Gemäß der Aussagen der Betreibenden des Registers der German Lymphoma Alliance (GLA-Register) und des RUBIN-Registers (Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies – RUBIN) im Fachaustausch werden derzeit nur wenige Patientinnen und Patienten in den späten Therapielinien des follikulären Lymphoms durch die Register erfasst. So würden lediglich 4,5 % der 300 bis 400 rekrutierten Patientinnen und Patienten des GLA-Registers für die Zielpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Frage kommen. Die Registerbetreibenden gaben im Fachaustausch an, dass unter Einbeziehung sowohl des GLA- als auch des RUBIN-Registers davon ausgegangen wird, dass in drei Jahren 80 – 90 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation insgesamt rekrutiert werden können. Diese Anzahl würde für eine adäquate Confounder-Adjustierung nicht ausreichen.

Aus den Angaben der G-BA Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die vorliegende Zielpopulation ergibt sich theoretisch eine größere verfügbare Patientenzahl. Der pharmazeutische Unternehmer könnte durch entsprechende Maßnahmen zu einer höheren Meldequote für die Zielpopulation in den Registern beitragen. Unter Berücksichtigung der von den klinischen Sachverständigen und den Registerbetreibenden dargelegten Limitationen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass eine Erhöhung der Patientenzahl in den beiden Registern auf eine Höhe, die für die sinnvolle Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, nicht mit einem verhältnismäßigen Aufwand erzielt werden kann. Somit kommt der G-BA in dem konkret vorliegenden Fall zu dem Ergebnis, dass trotz der bestehenden Evidenzlücken eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Zielpopulation nicht durchgeführt werden kann.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ein.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 1. Februar 2024 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 3. Juni 2024 übermittelt. Am 4. Juni 2024 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 2. Juli 2024.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 22. Juli 2024 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. März 2025 über die Einstellung der Beratungen zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	2. November 2023 7. Dezember 2023 5. Januar 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	15. Juli 2024	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juli 2024	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	1. August 2024 5. Dezember 2024 20. Januar 2025 6. Februar 2025 17. Februar 2025	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. März 2025	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Berlin, den 6. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines
Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom, mindestens 2
Vortherapien);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen**

Vom 6. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. März 2025 Folgendes beschlossen:

- I. Das Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gemäß § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Odronextamab für die Behandlung von
„Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien“
wird eingestellt.
- II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. März 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 6. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

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

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom)

Vom 1. Februar 2024

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

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

„Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien“

eingeleitet.
- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.
- IV. Dieser Beschluss tritt am Tag der Beschlussfassung des G-BA in Kraft.

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

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

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

Vom 1. Februar 2024

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

- a) die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
- b) den verfahrenseinleitenden Beschluss nach § 55,
- c) die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 56 unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57,
- d) die Auswertung der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 57 Absatz 5,
- e) den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 Absatz 1 Satz 1 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit

erfolgt auf der Grundlage von Informationen zu diesem Arzneimittel, in der Regel insbesondere aus dem Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Recherche in Studienregistern nach laufenden oder abgeschlossenen Studien zu der betreffenden Indikation, einem Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a SGB V sowie weiteren Informationen zu klinischen Studien. Des Weiteren kann das IQWiG zur Vorbereitung der Entscheidung über die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit der Durchführung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern sowie mit der Einschätzung der Patientenzahlen im zu beratenden Anwendungsgebiet beauftragt werden.

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Odronextamab ist im August 2023 gestartet. Für den Wirkstoff Odronextamab liegt eine Orphan Designation der EMA vom 18. Juli 2022 (EU/3/22/2649) vor.

Im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit wurde eine Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Odronextamab für das für die Zulassung beantragte Indikationsgebiet „Follikuläres Lymphom“ durchgeführt. Gemäß Pressemitteilung des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Zulassung konkret für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien beantragt.¹

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

In der Studie OLYMPIA-1 (NCT06091254)⁴ wird bei Erwachsenen mit unbehandeltem follikulärem Lymphom (FL) die Monotherapie mit Odronextamab gegenüber einer Chemoimmuntherapie verglichen. Da die Studie nur Erwachsene mit unbehandeltem FL umfasst, lassen sich aus diesen Studiendaten keine Aussagen zu Erwachsenen mit mindestens zwei systemischen Vortherapien ableiten. Eine weitere Studie bei Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung des FL (OLYMPIA-2, NCT06097364⁵) untersucht eine Kombinationstherapie von Odronextamab mit Chemotherapie (CHOP oder CVP) gegenüber einer Kombinationstherapie von Rituximab mit CHOP. Aus dieser Studie lassen sich somit weder Aussagen zu einer Monotherapie mit Odronextamab noch zur Patientenpopulation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien ableiten. In der Patientenpopulation des rezidivierten oder refraktären FL führt der pharmazeutische Unternehmer die Studie OLYMPIA-5 (NCT06149286⁶) durch. Diese schließt prinzipiell Patientinnen und Patienten mit

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

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

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

⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091254>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06097364>

⁶ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06149286>

mindestens einer Vorbehandlung ein, untersucht jedoch nur die Kombinationstherapie aus Odronextamab und Lenalidomid. Somit ergibt sich auch aus dieser Studie keine Verbesserung der Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Odronextamab.

Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Odronextamab als Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom Zulassungsantrag umfasste Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage für diese Patientenpopulation erwartet werden kann. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

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

Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom)

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 1. Februar 2024 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

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

„Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

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

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

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

II. Weitere Auftragspflichten

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

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Odronextamab vom 1. Februar 2024
- Studienrecherche für den Wirkstoff Odronextamab vom 26. Oktober 2023
- Schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet: follikuläres Lymphom (Stand: 26.10.2023)

IV. Abgabetermin

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

Odronextamab (follikuläres Lymphom)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar chart with 18 segments. The top segment is dark blue and contains the text 'ABD-KONZEPT'. The remaining 17 segments are light blue. The segments are arranged in a row, with the dark blue segment on the left and the light blue segments extending to the right.

ABD-KONZEPT

Projekt: A24-17

Version: 1.0

Stand: 03.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1805

DOI: 10.60584/A24-17

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Odronextamab (follikuläres Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.02.2024

Interne Projektnummer

A24-17

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-17>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Odronextamab (follikuläres Lymphom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-17>.

Schlagwörter

Odronextamab, Lymphom – Follikuläres, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Odronextamab, Lymphoma – Follicular, Registries, Benefit Assessment, Concept

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Beteiligung von Betroffenen

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

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Lars Beckmann
- Simone Johner
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Kurzfassung	x
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
5 Ergebnisse	8
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Odronextamab	8
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	8
5.3 Verfügbare Datenquellen	11
5.3.1 Informationsbeschaffung	11
5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Odronextamab	11
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	12
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	14
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	14
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	15
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	17
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	18
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register	18
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register	19
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....	26
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	26
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	26
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	27
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	29
5.5.3 Auswertung der Daten	34

6	Fazit	38
7	Literatur	42
Anhang A	Suchstrategien	50
Anhang B	Rückmeldung zum MZoL-FL-Register.....	51
Anhang C	Rückmeldung zum RUBIN-Register	77
Anhang D	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register	98
	D.1 MZoL-FL-Register.....	98
	D.2 RUBIN-Register.....	100
Anhang E	Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Ereignisraten unter Intervention und Vergleichstherapie für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten	102
Anhang F	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	xix
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	10
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Odronextamab als Monotherapie nach ≥ 2 systemischen Therapien	12
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	15
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	38
Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das MZoL-FL-Register	98
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register	100
Tabelle 8: Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1. Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$, Power 80 %, verschobene Nullhypothese HR = 0,5, 36-monatige Beobachtungszeit.....	102

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1 33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
AESI	Adverse Event of special Interest (spezifisches UE von besonderem Interesse)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin Lymphom
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CD	Cluster of Differentiation
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
eCRF	electronic Case Report Form (elektronisches Datenerhebungsformular)
EMA	European Medicines Agency
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
FDA	Food and Drug Administration
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires
GLA	German Lymphoma Alliance
ICTRP	International Trials Registry Platform Search Portal
iOMEDICO	International Organisation of Medical Oncology
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MZoL-FL-Register	Marginalzonenlymphome-follikuläre Lymphome-Register
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Objective Response Rate (Gesamtansprechrater)
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)

Abkürzung	Bedeutung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedures
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLN	Tumorregister-Lymphatische-Neoplasien
TMF	Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organisation

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.02.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Odronextamab beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien.

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

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
 - Lenalidomid + Rituximab,
 - Rituximab-Monotherapie,
 - Mosunetuzumab,

▫ Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3B von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3B nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue World Health Organisation(WHO)-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3B“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3A) ab.
- Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires[GELF]-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.
- Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist.
- Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer AbD wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

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

Methoden

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Odronextamab
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
 - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von 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

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

Die offene, 1-armige Studie ELM-1 umfasst 2 Teile. Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemische Vortherapien werden im zweiten Teil eingeschlossen und mit subkutan angewandtem Odronextamab als Monotherapie in unterschiedlichen Dosen behandelt. Die primären Endpunkte der Studie sind unerwünschte Ereignisse (UEs) und die Gesamtansprechrate (nur im Teil 1 der Studie). Das Studienende ist für Dezember 2025 geplant.

Die offene, 1-armige Studie ELM-2 untersucht Odronextamab als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom (B-NHL) nach mindestens 2 systemische Vorthérapien. Abhängig von der Art des Lymphoms erfolgt der Einschluss in eine von 5 Kohorten: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), follikuläres Lymphom, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom, andere B-NHLs. Der primäre Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrate gemäß der Lugano-Kriterien. Das Studienende wird für Februar 2028 erwartet.

Die offene, nicht randomisierte Plattformstudie Glo-BNHL untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapien für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis zu einem Alter von 25 Jahren mit rezidiviertem oder refraktärem B-NHL. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten müssen mindestens 1 vorherige systemische Therapie erhalten haben. Zu Beginn der Studie sind 3 Behandlungsgruppen mit folgenden Interventionen vorgesehen: 1. ein bispezifischer Antikörper (Odronextamab), 2. ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit Standardchemotherapie, 3. eine Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zelltherapie. Anfänglich ist in jedem Behandlungsarm oder jeder relevanten Subgruppe eine Stichprobengröße von 15 Patientinnen und Patienten geplant, die um 15 weitere Patientinnen und Patienten erweitert werden kann. Das Ende der Studie ist für Mai 2033 geplant. Primärer Endpunkt ist das objektive Ansprechen.

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

Indikationsregister

Durch die Suche nach Indikationsregistern wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen werden: Das Marginalzonenlymphome-follikuläre Lymphome(MZoL-FL)-Register und das RUBIN-Register.

Das MZoL-FL-Register wird vom Comprehensive Cancer Center Ulm – Institut für Experimentelle Tumorforschung am Universitätsklinikum Ulm in Kooperation mit der German Lymphoma Alliance e. V. (GLA e. V.) betrieben. Es hat zum Ziel, Informationen über das Marginalzonenlymphom und das follikuläre Lymphom, die vom Arzt durchgeführte Diagnostik, die gewählte Behandlung und das Therapieergebnis zu sammeln. Das MZoL-Register ist seit 2015 aktiv und wurde 2020 auf das follikuläre Lymphom erweitert.

Perspektivisch soll eine Zusammenführung mit dem GLA-Register erfolgen. Konkrete Angaben zu der potenziellen Zusammenführung liegen nicht vor.

In das MZoL-FL-Register werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologischer Diagnose eines MZoL oder FL eingeschlossen, unabhängig von dem klinischen Stadium der Erkrankung oder von der geplanten Therapie. Es werden unter anderem Patientencharakteristika, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) erfasst.

Das RUBIN-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) mit dem Ziel betrieben, Informationen über die antineoplastische Behandlung von hämatologischen Malignomen in Deutschland zu erfassen. Das Register ist die Fortsetzung des 2019 abgeschlossenen Tumorregister-Lymphatische-Neoplasien(TLN)-Registers. Die Patientinnen und Patienten wurden im TLN-Register bis 2021 beobachtet. Die Weiterbeobachtung der Patientinnen und Patienten und Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten ist laut Registerbetreibenden im RUBIN-Register ab 2024 geplant. Im RUBIN-Register werden Patientinnen und Patienten mit DLBCL, follikulärem Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom oder Morbus Waldenström eingeschlossen. Patientinnen und Patienten können ab der 1. Therapielinie (jeweils zu Beginn einer neuen Therapielinie) ins Register aufgenommen werden. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, Komorbiditäten, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Zudem ist geplant, zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik patientenberichtete Instrumente einzusetzen.

Da das ebenfalls bei der Suche identifizierte CANTERA/LUPIAE-Register zum Stand der aktuellen Informationen kein Zentrum in Deutschland einschließt, wird es für das vorliegende AbD-Konzept nicht weiter betrachtet.

Über die oben beschriebenen Register hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister, die die Einschlusskriterien ebenfalls erfüllen. Sie wurden auf Basis des Gesetzes zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) etabliert und sollen aufgrund der gesetzlichen Meldeverpflichtung grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten umfassen. Insbesondere der gesetzlich festgelegte Basisdatensatz ist für die AbD nicht umfassend genug. Daher sind die klinischen Krebsregister in ihrer derzeitigen Form keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Odronextamab. Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern.

Für eine zeitnahe AbD erscheinen derzeit sowohl das MZoL-FL-Register als auch das RUBIN-Register grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim MZoL-FL-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (patientenberichtete Endpunkte [PROs], systematisch identifizierte Confounder) und der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte), sowie die Erweiterung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (Zeitpunkt der Therapieentscheidung, Erfassung von UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus ist unklar, ob die verschiedenen Versorgungsebenen im Register ausreichend abgebildet sind.

Für beide Register ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Daher wäre eine AbD unter gemeinsamer Berücksichtigung beider Register empfehlenswert, auch in Hinblick auf eine Erhöhung der Repräsentativität der eingeschlossenen Population.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle.

Generell erscheinen sowohl das MZoL-FL-Register als auch das RUBIN-Register als primäre Datenquelle geeignet. In beiden Registern ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation aktuell jedoch zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Daher wäre eine AbD unter gemeinsamer Berücksichtigung beider Register empfehlenswert, auch in Hinblick auf eine Erhöhung der Repräsentativität der eingeschlossenen Population. Hierzu müsste jedoch sichergestellt sein, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschluss vom 04.04.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat und es daher empfehlenswert ist, dass die Patientinnen und Patienten unter Vergleichstherapie für beide AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Dafür ist es erforderlich, dass die methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) einheitlich sind.

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 ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ELM-2 zu Odronextamab und den Daten in den Nutzenbewertungsdossiers für Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel (beides Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher bei der AbD mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden. Diese Beobachtungsdauer wäre auch ausreichend um deutliche Effekte für Endpunkte der Symptomatik zu erkennen.

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, war grundsätzlich eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Odronextamab gegenüber der Vergleichstherapie geplant. Für Odronextamab liegen zum Zeitpunkt der Konzepterstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben lediglich Ergebnisse für die noch laufende Studie ELM-2 und dies lediglich in Form von Kongressbeiträgen vor. Auf Basis der angegebenen Ereignishäufigkeiten bleibt unklar, ob eine Behandlung mit Odronextamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einem Vorteil oder einem Nachteil bezüglich des Gesamtüberlebens führt. Eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf diesem Endpunkt ist somit zum aktuellen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

Da in der vorliegenden Indikation neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens auch die Vermeidung krankheitsbedingter Symptome ein relevantes Therapieziel ist, kann für die orientierende Fallzahlschätzung auch ein Endpunkt zur Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugrunde gelegt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass ein Nachteil von Odronextamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Aus einem Kongressbeitrag zur Studie ELM-2 liegen Auswertungen zu PROs vor. Unter anderem wurde Fatigue im Rahmen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) erfasst. Bei Fatigue handelt es sich um ein relevantes Symptom in der Erkrankung follikuläres Lymphom. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegen zum Endpunkt Fatigue Angaben für die Option Mosunetuzumab aus dem Dossier zur Nutzenbewertung vor, die als Ausgangspunkt für eine orientierende Fallzahlschätzung genutzt werden können.

In der Studie ELM-2 beträgt der Anteil Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung zu jedem Erhebungszeitpunkt von Woche 2 bis Woche 50 zwischen 27,3 % und 45,8 %. Unter einer Behandlung mit Mosunetuzumab über 48 Wochen liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung bei 69,5 %. Auf Basis der vorliegenden Angaben bestehen Unsicherheiten, ob die Operationalisierungen des Endpunkts in den beiden Studien ausreichend vergleichbar sind, sodass die vorliegende Fallzahlschätzung ausschließlich orientierenden Charakter hat, aber nicht einer konkreten Abschätzung des Umfangs dienen kann.

Nach Extrapolation der Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung auf den für die Datenerhebung zum Gesamtüberleben relevanten Zeitraum von 3 Jahren unter Annahme exponentialverteilter Ereigniszeiten ergeben sich Ereignisanteile von 63 % bis 85 % zu Monat 36 für Odronextamab und 98 % zu Monat 36 für Mosunetuzumab.

Neben der Unsicherheit in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Operationalisierungen des Endpunkts Fatigue ergibt sich eine zusätzliche Unsicherheit aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher im Folgenden von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 ausgegangen.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) und die Power (80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese (Hazard Ratio [HR] = 0,5). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen zum Umfang der AbD wurden mittels SAS (9.4), unter Verwendung von Chow 2003 durchgeführt. Das statistische Modell zur Schätzung der benötigten Fallzahlen beruht auf der Annahme exponentialverteilter Ereigniszeiten und der Annahme der Cox-Regression als Auswertungsmethode (und damit auch auf der Annahme proportionaler Hazards).

Bei Ereignisanteilen nach 36 Monaten von 75 % unter der Intervention und 98 % unter der Vergleichstherapie (HR = 0,35) werden beispielsweise insgesamt 308 Patientinnen und Patienten benötigt, um einen Vorteil von Odronextamab zu zeigen. Bei gleichem Ereignisanteil unter der Vergleichstherapie und einem Ereignisanteil von 60 % unter der Intervention (HR = 0,23) sind es hingegen nur 70 Patientinnen und Patienten.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in derselben Indikation ist eine jährliche Anzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten. Somit ist die AbD für die oben dargestellten Schätzungen auf Basis der Anzahl der Patientinnen und Patienten im für die vorliegende Fragestellung relevanten Anwendungsgebiet realistisch durchführbar.

In den oben beschriebenen Szenarien werden teilweise unter 100 Patientinnen und Patienten benötigt. Dabei ist aber zu beachten, dass sich aus der Notwendigkeit einer Adjustierung für

Confounder in der Auswertung einer AbD die Anforderung eines ausreichenden Stichprobenumfangs ergibt. In der Regel kann bei weniger als 100 Patientinnen und Patienten keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden. Für die Durchführung der AbD sind somit ungeachtet einiger Szenarien der orientierenden Fallzahlschätzung mindestens 100 Patientinnen und Patienten notwendig, wobei sich die Fallzahl abhängig von der Anzahl relevanter Confounder entsprechend erhöhen kann.

In keinem der beschriebenen Register ist die Anzahl der interessierenden Patientinnen und Patienten derzeit ausreichend. Je nach Szenario und mit Hinblick auf die AbD zu Epcoritamab müssen die Patientenzahlen deutlich erhöht werden.

Das beschriebene Vorgehen dient in erster Linie einer orientierenden Fallzahlschätzung. Soll ein Zusatznutzen von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand des Symptoms Fatigue gezeigt werden, muss ein Nachteil von Odronextamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können. Darüber hinaus muss in der AbD die Erhebung der Symptomatik über ein geeignetes validiertes Instrument in einer geeigneten Operationalisierung erfolgen.

Auswertung der Daten

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

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

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

möglich. Es muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Odronextamab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

P(opulation)	Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom ^a nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
I(ntervention)	Odronextamab
C(omparison)	Patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes ^c .
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) - Schwerwiegende / schwere Infektionen - Schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - Schwerwiegende / schwere Neutropenie - Schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen - Tumorlysesyndrom (TLS)

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3B nicht in Betracht kommt.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>GELF: Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome</p>

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Odronextamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das MZoL-FL- und das RUBIN-Register können beide potenziell als Datenquellen für die AbD dienen, sofern noch notwendige Anpassungen erfolgen. Beim MZoL-FL-Register wäre hierfür insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (PROs, UEs und Confounder) und der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) notwendig. Im RUBIN-Register müsste der Datensatz für die AbD um die Erhebung von UEs erweitert werden und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD wäre erforderlich. Darüber hinaus ist unklar, ob die verschiedenen Versorgungsebenen im Register ausreichend abgebildet sind. In Hinblick auf die Erhöhung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen ebenso wie der Repräsentativität wäre eine AbD unter gemeinsamer Berücksichtigung beider Register empfehlenswert.
- Die AbD zu Odronextamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschluss vom 04.04.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für die Realisierbarkeit beider AbDs ist es daher empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten unter Vergleichstherapie für beide AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Dafür ist es erforderlich, dass die methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) einheitlich sind.

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
 - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenzahl auf mindestens 100 bis 308 geschätzt, unter der Voraussetzung, dass ein Nachteil von Odronextamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.
 - Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel ist eine jährliche Anzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen im Register, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Odronextamab als Monotherapie gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen würden. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Dies betrifft insbesondere auch die Klärung des therapeutischen Stellenwerts gegenüber Therapiealternativen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Der G-BA hat mit Beschluss vom 04.04.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet. In der vorliegenden Situation wäre die Durchführung der AbDs als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Patientinnen und Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt werden. Zudem wäre dadurch eine einheitliche Datenerhebung mit bspw. einheitlichen

Endpunktoptimalisierungen gewährleistet. Für die Planung einer solchen Studie wäre allerdings ein vor Beginn der AbDs und unabhängig von den einzelnen zu bewertenden Arzneimitteln erstelltes Masterprotokoll notwendig, das um jeweils wirkstoffspezifische Protokollappendizes ergänzt wird.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall sind die Schätzungen zum Umfang der AbD mit Unsicherheiten behaftet und die Effektgrößen können auf Basis der vorliegenden Daten nicht sicher abgeschätzt werden. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Odronextamab

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [1]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [2]. Dem entsprechend kann der G-BA zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 01.02.2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Odronextamab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Das vorliegende AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für das AbD-Konzept war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen des vorliegenden AbD-Konzepts gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien.

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

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
 - Lenalidomid + Rituximab,
 - Rituximab-Monotherapie,
 - Mosunetuzumab,
 - Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3B von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3B nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue World Health Organisation(WHO)-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3B“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3A) ab.
- Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z.B. nach den Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires[GELF]-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.
- Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist.
- Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer AbD wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

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

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 01.02.2024 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Odronextamab beauftragt.

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

4 Methoden

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

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Odronextamab

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

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

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

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und ICTRP
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a SGB V

Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche relevante Dokumente vorliegen, die in den Studienregistereinträgen referenziert sind. Zusätzlich erfolgte eine orientierende Websuche mit den Studiennamen.

Recherche nach Indikationsregistern

Als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern wird das Rechercheergebnis des IQWiG-Auftrags I23-08 (Odronextamab [Follikuläres Lymphom bei Erwachsenen]); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand Oktober 2023) herangezogen [4].

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

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

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
 - Orphanet
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
 - International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
 - weitere indikationsspezifische Portale
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

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

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

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

Informationsbewertung

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

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

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [2]).
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD.

Konzeptentwicklung

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

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Odronextamab

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Odronextamab ist im August 2023 gestartet [5] und es liegt eine Orphan Designation der EMA von Juli 2022 (EU/3/22/2649) vor [6]. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag noch keine Positive Opinion durch die EMA und auch keine Zulassung in der EU vor.

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA wurden für Odronextamab in der vorliegenden Indikation nur 1-armige Studien identifiziert. Eine Anfrage des G-BA beim pU ergab, dass 3 weitere klinische Studien in öffentlichen Studienregistern gemeldet wurden (OLYMPIA-1, OLYMPIA-2 und OLYMPIA-5), welche jedoch frühere Therapielinien (insbesondere Therapie-naive Patientinnen und Patienten) bzw. Kombinationstherapien untersuchen [7].

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

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens einer Behandlung mit Odronextamab als Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientengruppe

Die für die Zulassung angestrebte und vom G-BA konkretisierte Patientengruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien.

Beim follikulären Lymphom handelt es sich um das häufigste indolente Non-Hodgkin Lymphom (NHL) in Westeuropa und den USA. Es entsteht aus den B-Zellen der Keimzentren der Lymphknoten und macht in Deutschland 20 bis 35 % aller neu diagnostizierten NHL aus [8]. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei > 60 Jahren [9]. Gemäß aktueller WHO/CAC-Klassifikation werden unter follikulären Lymphomen des klassischen Typs Lymphome mit den Graden 1 bis 3A verstanden [10]. Diese werden den indolenten Lymphomen zugeordnet. Follikuläre Lymphome vom Grad 3B werden zu den aggressiven Lymphomen gezählt und analog zu diesen behandelt.

Aufgrund des indolenten Verlaufes werden follikuläre Lymphome zu über 80 % in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Typische Symptome sind neu aufgetretene, meist schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen, Beeinträchtigung der Hämatopoese sowie allgemeine Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, die unter dem Begriff „B-Symptome“ zusammengefasst werden [9].

Das follikuläre Lymphom wird abhängig von Ausmaß und Lage der Erkrankung anhand der Ann-Arbor-Klassifikation in 4 Stadien eingeteilt, welche von therapeutischer Bedeutung sind. Im Stadium I und lokalisiertem Stadium II hat die Behandlung einen kurativen Anspruch. In den fortgeschrittenen Stadien wird eine medikamentöse Therapie bei klinischer Symptomatik eingeleitet. Eine Orientierungshilfe hierzu bietet der modifizierte GELF-Score, der anerkannte Kriterien zur Therapieindikation benennt [9]. Die Auswahl der Drittlinientherapie erfolgt individualisiert und hängt insbesondere von dem vorherigen Verlauf der Erkrankung (frühes oder spätes Rezidiv), den Vortherapien, dem Alter und den Komorbiditäten der Patientin bzw. des Patienten ab [8]. Die Therapieintention der bisherigen verfügbaren Therapieoptionen in dieser Therapielinie ist palliativ. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom histologisch auszuschließen. Das Risiko für eine Transformation liegt bei etwa 2 % jährlich [8].

Odronextamab ist ein bispezifischer Cluster of Differentiation (CD)20×CD3 Antikörper, der 2 Antigen-bindende Fragmente aufweist und gleichzeitig über CD3 an T-Zellen und über CD20 an B-Zellen binden und eine T-Zell-vermittelte Zytotoxizität hervorrufen kann [11]. CD20 wird auf der Oberfläche sowohl von gesunden als auch malignen B-Zellen exprimiert.

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

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom ^a nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
I(ntervention)	Odronextamab
C(omparison)	<p>Patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes^c.</p>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) - Schwerwiegende / schwere Infektionen - Schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - Schwerwiegende / schwere Neutropenie - Schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen - Tumorlysesyndrom (TLS)
<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3B nicht in Betracht kommt.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>GELF: Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome</p>	

Die in Tabelle 2 dargestellten Endpunkte sind im Rahmen der AbD in einer geeigneten und patientenrelevanten Operationalisierung zu erheben.

5.3 Verfügbare Datenquellen

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

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

5.3.1 Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Odronextamab

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

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

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

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung ist Odronextamab weder in der EU oder den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der EMA und FDA vorlagen. Zum Zulassungsverfahren bei der FDA gibt der pU in einer Pressemitteilung Ende März 2023 an, dass von der FDA ein Complete Response Letter bezüglich des Zulassungsantrags von Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet ausgestellt wurde [12]. Der Erhalt eines Complete Response Letters weist darauf hin, dass der Zulassungsantrag in seiner jetzigen Form nicht genehmigt wurde [13].

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

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Odronextamab als Monotherapie nach ≥ 2 systemischen Therapien

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen	Publikation und sonstige Dokumente
Laufende und geplante Datenerhebungen				
ELM-1	nein	ja [14] / nein	nein	ja [11]
ELM-2	nein	ja [15-17] / nein	nein	ja [18,19]
Glo-BNHL	nein	ja [20] / nein	nein	ja [21,22]
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen

ELM-1

Bei der Studie ELM-1 handelt es sich um eine laufende, offene, 1-armige Phase-1-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Odronextamab bei Patientinnen und Patienten mit CD20-positiven malignen B-Zell-Erkrankungen. Die Studie umfasst 2 Teile: Im ersten Teil werden Patientinnen und Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) aufgenommen und mit intravenösen Infusionen von Odronextamab als Monotherapie in unterschiedlichen Dosierungen behandelt. Im zweiten Teil werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit DLBCL und follikulärem Lymphom eingeschlossen und mit unterschiedlichen Dosen einer Odronextamab-Monotherapie als subkutane Injektionen behandelt. Die Patientinnen und Patienten im zweiten Teil der Studie mussten eine bestätigte Diagnose des B-Zell NHL (B-NHL) gemäß WHO-Klassifikation von 2017 und mindestens 2 systemische Vortherapien aufweisen, einschließlich eines anti-CD20 Antikörpers und eines Alkylierungsmittels.

Die primären Endpunkte der Studie sind UEs und die Gesamtansprechrate (ORR, nur in Teil 1). Das Studienende ist für Dezember 2025 geplant.

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

ELM-2

Bei der Studie ELM-2 handelt es sich um eine laufende, offene, 1-armige Phase-2-Studie zur Untersuchung der anti-Tumoraktivität und Sicherheit von Odronextamab als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem B-NHL.

Abhängig von der Art des Lymphoms werden die erwachsenen Patientinnen und Patienten in eine von 5 Kohorten eingeschlossen: DLBCL, follikuläres Lymphom, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom, andere B-NHLs. Bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom muss der Grad (1 bis 3A) histopathologisch bestätigt sein. Liegt ein Lymphom des Grads 3B vor, erfolgt der Einschluss in die „andere B-NHLs“-Kohorte. Alle Patientinnen und Patienten müssen mindestens 2 systemische Vortherapien erhalten haben, wobei die Vorbehandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation, einer Chimeric Antigen Receptor(CAR)-T-Zelltherapie oder einem bispezifischen anti-CD20 x anti-CD3 Antikörper ein Ausschlusskriterium darstellte.

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

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

Glo-BNHL

Bei der Studie Glo-BNHL handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Plattformstudie mit adaptivem bayesschem Studiendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapien für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem B-NHL.

Patientinnen und Patienten können bis zu einem Alter von 25 Jahren eingeschlossen werden und müssen mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben. Allogene oder autologe hämatopoetische Stammzelltransplantationen innerhalb von 90 bzw. 45 Tagen vor Studienbeginn, sowie eine CAR-T-Zelltherapie bzw. andere Zelltherapie innerhalb von 28 (Behandlungsgruppe 1) bzw. 42 (Behandlungsgruppe 2) Tagen waren Ausschlusskriterien.

Zu Beginn der Studie sind 3 Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Interventionen vorgesehen: 1. ein bispezifischer Antikörper (Odronextamab), 2. ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit Standardchemotherapie, 3. eine CAR-T-Zelltherapie. Anfänglich ist in jedem Behandlungsarm oder jeder relevanten Subgruppe eine Stichprobengröße von 15 Patientinnen und Patienten geplant. Sollten die beobachteten Studienergebnisse für die ersten 15 Patientinnen und Patienten ausreichend vielversprechend sein und weitere Daten

benötigt werden, wird eine Erweiterungskohorte zur Rekrutierung von bis zu 15 weiteren Patientinnen und Patienten in Erwägung gezogen.

Die Studie soll im Mai 2024 beginnen und die Datenerhebung zur Auswertung des primären Endpunkts objektives Ansprechen ist für Mai 2031 vorgesehen. Das Studienende ist für Mai 2033 geplant.

Derzeit liegen keinen Angaben dazu vor, ob in der Studie Glo-BNHL entsprechend der Einschlusskriterien auch Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung eingeschlossen werden. Ungeachtet dessen stellt die Studie mit einer geplanten Stichprobengröße von insgesamt 15 bzw. maximal 30 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm absehbar keine geeignete Datenquelle für die AbD dar. Darüber hinaus werden in die Plattformstudie ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von ≤ 25 Jahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom liegt jedoch zu Diagnosestellung > 60 Jahren [9]. Damit bildet die Studie nur einen sehr kleinen Altersbereich der für die AbD relevanten Patientenpopulation ab.

Abgeschlossene Datenerhebungen

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

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wurden durch die Suche in Studienregistern 3 laufende Studien identifiziert.

Bei den Studien ELM-1 und ELM-2 handelt es sich um nicht vergleichende Studien. Sie sind somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für die Plattformstudie Glo-BNHL, die ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von ≤ 25 Jahre untersucht, wird – entsprechend der aktuellen Studienplanung – eine nur sehr geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten, für die zudem unklar ist, ob sie dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen, eingeschlossen.

Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien daher nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben und stellen für keine geeignete Datenquelle für die AbD dar.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in

ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

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

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrags I23-08 (Odronextamab [Follikuläres Lymphom bei Erwachsenen]; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern) herangezogen [4]. Die dort identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 04.10.2023) wurden dahingehend geprüft, ob sie sich gemäß Einschlusskriterien als primäre Datenquelle für die AbD eignen.

Durch die Suche wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation follikuläres Lymphom eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4). Die Angaben in der Tabelle zu verfügbaren Dokumenten wurden ergänzt um Informationen aus dem Austausch mit den Registerbetreibenden.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
MZoL-FL-Register	nein	ja [23]	ja [24-29]
RUBIN	nein	ja [30]	ja [31]
MZoL-FL: Marginalzonenlymphome – Follikuläre Lymphome; RUBIN: Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies			

CANTERA/LUPIAE-Register

Im Rahmen des Auftrags I23-08 wurde weiterhin das CANTERA/LUPIAE-Register identifiziert [32]. In das Register sollen erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach Erstlinientherapie eingeschlossen werden. Sponsor ist die Lymphoma Group der European Hematology Association. Der Beginn der Rekrutierung war im Mai 2019. Es sollen 500 Patientinnen und Patienten in 11 klinische Zentren aus 6

Ländern eingeschlossen werden. Zum Stand der aktuellen Informationen ist kein Zentrum in Deutschland eingeschlossen. Da es bei der Bewertung von Arzneimitteln nach SGB V um die Versorgung von Patientinnen und Patienten in Deutschland geht, müssen versorgungsnahe Daten Rückschlüsse für die deutsche Versorgung zulassen [2]. Aus diesem Grund wird das CANTERA/LUPIAE-Register entsprechend der in Kapitel 4 beschriebenen Einschlusskriterien für das vorliegende AbD-Konzept nicht weiter betrachtet.

Klinische Krebsregister

Über die oben beschriebenen identifizierten Register hinaus wurden die klinischen Krebsregister [33-37] identifiziert. Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer dazu verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten [38]. Die klinischen Krebsregister sollen daher grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen, so auch solche mit follikulärem Lymphom unabhängig von der Therapie. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und dem Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden. 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 [39].

Die Eignung der klinischen Krebsregister wurde erst kürzlich im Konzept der AbD zu Talquetamab [40] geprüft und ausführlich beschrieben. Auf eine erneute Anfrage an den Verbund der klinischen Krebsregister Deutschland wurde daher verzichtet.

Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht ist langfristig davon auszugehen, dass die klinischen Krebsregister annähernd Vollzähligkeit für die onkologischen Erkrankungen erreichen werden. Die klinischen Krebsregister eignen sich in ihrer derzeitigen Form jedoch noch nicht als primäre Datenquelle für eine AbD zu Odronextamab. Insbesondere ist der gesetzlich festgelegte Basisdatensatz [34,41] für die AbD nicht umfassend genug [42]. Daher werden die klinischen Krebsregister im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung der Krebsregisterdaten langfristig ändern [43]. Denn dort ist beschrieben, dass „bis zum 31. Dezember 2024 ein Konzept zur Schaffung einer Plattform, die eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den

Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung der Krebsregisterdaten fördert“, erstellt werden soll.

5.4.2 Charakterisierung der Register

MZoL-FL-Register

Das Marginalzonenlymphome-follikuläre Lymphome(MZoL-FL) Register wird vom Comprehensive Cancer Center Ulm – Institut für Experimentelle Tumorforschung am Universitätsklinikum Ulm in Kooperation mit der German Lymphoma Alliance e. V. (GLA e. V.) betrieben. Es hat zum Ziel, Informationen über das Marginalzonenlymphom und das follikuläre Lymphom, die vom Arzt durchgeführte Diagnostik, die gewählte Behandlung und das Therapieergebnis zu sammeln. Das MZoL-Register ist seit 2015 aktiv und wurde 2020 um das follikuläre Lymphom erweitert. Perspektivisch soll eine Zusammenführung mit dem GLA-Register erfolgen [26]. Das GLA-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der German Lymphoma Alliance mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform für die Datenerfassung von Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen zu schaffen. Konkrete Angaben zu der potenziellen Zusammenführung liegen nicht vor.

In das MZoL-FL-Register werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologischer Diagnose eines MZoL oder FL eingeschlossen, unabhängig von dem klinischen Stadium der Erkrankung oder der geplanten Therapie. Derzeit sind in dem Register 1160 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen, davon 48 in der interessierenden Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien. Es werden unter anderem Patientencharakteristika, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit und SUEs erfasst. Derzeit wird das Register durch die Stiftung Deutsche Krebshilfe und die Roche Pharma AG finanziert.

Durch die Registerbetreibenden des MZoL-FL-Registers wurde neben dem Fragebogen auch das Registerprotokoll, ein Auszug des eCRFs, eine Übersicht über die erfassten Variablen und die Ausfüllanleitung übermittelt.

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) mit dem Ziel betrieben, Informationen über die antineoplastische Behandlung hämatologischer Malignome in Deutschland zu erfassen. Das Register ist die Fortsetzung des 2019 abgeschlossenen Tumorregister-Lymphatische-Neoplasien(TLN)-Registers. Die Patientinnen und Patienten wurden im TLN-Register bis 2021 beobachtet. Die Weiterbeobachtung und Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten ist laut Registerbetreibenden im RUBIN-Register ab 2024 geplant.

Im RUBIN-Register werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit DLBCL, follikulärem Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom oder Morbus Waldenström eingeschlossen. Patientinnen und Patienten können ab der 1. Therapielinie (jeweils zu Beginn einer neuen Therapielinie) ins Register aufgenommen werden. Derzeit sind in dem Register 604 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom dokumentiert, davon 112 in der interessierenden Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien.

Im RUBIN-Register werden unter anderem Patientencharakteristika, Komorbiditäten, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Zudem ist geplant, zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik PRO-Instrumente einzusetzen. Finanziert wird das Register mit Unterstützung durch befristete Förderungen von pUs.

Für das RUBIN-Register stand neben dem Fragebogen das Registerprotokoll zur Verfügung. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan, ein Kodierhandbuch und Unterlagen zu Standard Operating Procedures (SOPs).

5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibenden

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreibenden des MZoL-FL-Registers und des RUBIN-Registers jeweils zu einem Videomeeting eingeladen, in dem erste Punkte, z. B. zum Umfang der Dokumentation der interessierenden Patientenpopulation, abgefragt wurden.

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Im Anschluss an das Videomeeting wurden die Kontaktpersonen beider Register mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Der ausgefüllte Fragebogen des MZoL-FL-Registers ist in Anhang B und der des RUBIN-Registers in Anhang C aufgeführt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [2]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Odronextamab ist. In Anhang D.1 und D.2 ist jeweils eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für die einzelnen Register dargestellt.

MZoL-FL-Register

Das MZoL-FL-Register ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine AbD nach § 35a SGB V zu Odronextamab geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden.

Im Register werden bereits unter anderem umfangreiche Daten zu den verabreichten Therapien einschließlich der Gründe für den Beginn einer Therapie erfasst. Zudem werden auch Dosisanpassungen sowie das Ergebnis der Therapie erhoben. Ebenso wird der Grad der Erkrankung erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe (follikuläres Lymphom Grad 1 bis 3A, ab Drittlinie) ist daher möglich. Die Registerbetreibenden geben an, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und / oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke mit einer Frist von 3 Monaten durchführbar sind. Die Erhebung von Patient-reported Outcome(PRO)-Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die systematische Erfassung von Komorbiditäten sind derzeit nicht vorgesehen. Dies ist nach Angabe der Registerbetreibenden jedoch zukünftig projektspezifisch umsetzbar unter Verwendung der Strukturen der GLA-Registerplattform.

Die Erhebung der Daten erfolgt über elektronische Datenerhebungsformulare (eCRFs). Erhebungsanlässe sind die Erstdiagnose, Rezidive, der Beginn einer Therapie bzw. Erhaltungstherapie und das Auftreten von SAEs und spezifischen UEs von besonderem Interesse (AESIs). Therapieergebnisse mit Zeitpunkt und Ergebnis werden ebenfalls erfasst. Einmal jährlich wird ein Follow-up dokumentiert. Den teilnehmenden Zentren wird eine Ausfüllanleitung zum Register zur Verfügung gestellt. Zudem existiert ein virtuelles Testzentrum, in dem die Möglichkeit besteht, sich mit den eCRFs vertraut zu machen und Testdaten zu erfassen.

Die Möglichkeit der Verknüpfung mit anderen Datenquellen mittels Record Linkage besteht im MZoL-FL-Register derzeit nicht, wird aber zukünftig über das GLA-Register angestrebt.

Im Hinblick auf eine AbD zu Odronextamab besteht noch Anpassungsbedarf, der vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD umgesetzt werden sollte. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben, dabei wird der aktuelle Umsetzungsstand zugrunde gelegt und davon ausgegangen, dass eine Integration in die Strukturen der GLA-Registerplattform die Eignung des Registers für eine AbD unterstützen würde.

Vollständigkeit und Repräsentativität im MZoL-FL-Register

Das MZoL-FL-Register hat im Jahr 2020 mit der Dokumentation von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom begonnen. Derzeit nehmen an dem Register 78 Zentren teil, in die insgesamt 1160 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen sind. Von diesen weisen 48 eine rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom nach mindestens 2 systemischen Therapien auf. Bei den am MZoL-FL-Register teilnehmenden Zentren handelt es sich um 37 Kliniken (47,4 %), 33 Praxen (42,3 %) und 8 Unikliniken (10,3 %). Die Registerbetreibenden gehen davon aus, dass die Daten des MZoL-FL-Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation sind. Begründet wird dies unter anderem damit, dass es sich um ein „All-comer“-Register handelt, in das möglichst alle Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen werden, sodass eine repräsentative geographische Verteilung und eine repräsentative Verteilung in Bezug auf die Versorgungsebenen gewährleistet wird.

Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist.

Für die Durchführbarkeit der AbD wird die notwendige Patientenzahl auf mindestens 100 bis 308 geschätzt (siehe Abschnitt 5.5.2). Um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten, ist daher eine deutliche Erhöhung der eingeschlossenen Patientenzahl notwendig. Es ist unklar, inwiefern dies für das MZoL-FL-Register zeitnah erreicht werden kann. Sofern dies nicht möglich ist, ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte im MZoL-FL-Register

Die Erhebung im Register erfolgt anlassbezogen zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register, zu jedem Rezidiv, zu jeder Therapielinie und bei dem Auftreten von SUEs oder AESIs. Zusätzlich erfolgt eine jährliche Aufforderung zum Update des Krankheitsstatus und Erhebung des letzten Kontakts zu der Patientin / dem Patienten.

Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es notwendig, die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen.

Angaben zur Therapieentscheidung und Zeitpunkt der Dokumentation im MZoL-FL-Register

Die Registerbetreibenden geben an, dass zwar therapieinduzierende Parameter erfasst, die Gründe für eine Therapieentscheidung derzeit jedoch nicht dokumentiert werden. Für die Durchführung der AbD ist es jedoch wichtig, dass sowohl die Therapie mit Odronextamab als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich für die Patientinnen und Patienten geeignet sind (siehe auch [44]). Es muss daher sichergestellt werden, dass die Therapieauswahl nicht auf Basis bestimmter patientenspezifischer Merkmale erfolgt, die die Durchführung der jeweils anderen Therapie ausschließen. Es sollten Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Odronextamab operationalisiert und entsprechend bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die Registerstudie insgesamt, d. h. auch für die Vergleichsgruppe, angewendet und erhoben werden.

Zudem sind auch der Zeitpunkt der Therapieentscheidung und eine entsprechende Dokumentation im Register von Bedeutung, da mit Tisagenlecleucel auch eine CAR-T-Zelltherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt ist. Da bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel eine intensive Therapie (Leukapherese und lymphodepletierende Chemotherapie) bereits vor der Applikation der CAR-T-Zellen erforderlich ist, sollte bereits ab dem Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Tumorboard eine Dokumentation der Therapie erfolgen.

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität) im MZoL-FL-Register

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden derzeit nicht im MZoL-FL-Register erhoben. Die Registerbetreibenden geben an, dass für die GLA-Registerplattform die entsprechenden Strukturen implementiert seien und eine Erhebung bei dezidiertem Fragestellung geplant sei. Es werden jedoch keine Angaben dazu gemacht, ab wann dies möglich wäre oder welche Skalen / Erhebungsinstrumente dafür eingesetzt werden sollen.

Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von großer Bedeutung. Für die AbD sollte das Register um die im Studienprotokoll der Registerstudie zu spezifizierenden PRO Instrumente erweitert werden, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte für diese und andere relevante Endpunkte.

Erhebung unerwünschter Ereignisse im MZoL-FL-Register

UEs werden derzeit im MZoL-FL-Register nur teilweise erhoben. Es werden SUEs und AESIs erfasst, allerdings nicht mit dem System des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert. Die Registerbetreibenden geben an,

dass über die GLA-Registerplattform und projektbezogen eine entsprechende standardisierte Erhebung möglich sei.

Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die bisher erfolgte Erhebung nicht ausreichend. Für die AbD ist es erforderlich, dass das MZoL-FL-Register um die standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Dabei sollten die UEs mittels MedDRA kodiert werden.

Erhebung von Confoundern im MZoL-FL-Register

Derzeit werden im Register als potenzielle Confounder die folgenden Charakteristika erfasst: Alter, Stadium der Erkrankungen mittels Ann-Arbor Klassifikation, Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)Score, Krankheitsdauer (Datum der Erstdiagnose bis Datum der letzten Information zum Patienten) und Komorbiditäten mit Beschränkung auf weitere onkologische Erkrankungen. Diese Confounder wurden jedoch nicht systematisch identifiziert. Eine systematische Evaluation der Confounder steht nach Angabe der Registerbetreibenden noch aus.

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. Für die AbD ist sicherzustellen, dass alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Confounder vorab identifiziert und spätestens mit Start der AbD im Register erhoben werden. Zu den allgemeinen Anforderungen an die Adjustierung für Confounder siehe Abschnitt 5.5.3.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten im MZoL-FL-Register

Die Richtigkeit der Daten wird im MZoL-FL-Register derzeit nur für die erhobenen Diagnosen mittels Source Data Verification sichergestellt. Interne oder externe Audits finden nicht statt. Zur Schulung der Dateneingabe ist ein Testzentrum angelegt, in dem die Möglichkeit besteht, Testdaten zu erfassen. Nach Angaben der Registerbetreibenden befindet sich ein Qualitätsmanagementsystem im Aufbau. So sei auf Basis der Leitlinie der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF) zum „adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern“ ein Katalog an Qualitätsindikatoren ermittelt worden, der auf das Register zur Bestimmung der Datenqualität angewandt werden kann. Eine sukzessive Umsetzung dieser Qualitätsindikatoren sei geplant.

Für die AbD sollten die 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 für alle erhobenen Daten sinnvoll [2]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor

Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Protokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine AbD nach § 35a SGB V zu Odronextamab geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden.

Im Register werden bereits unter anderem umfangreiche Daten zu den verabreichten Therapien für das follikuläre Lymphom, Komorbiditäten und ausgewählte Supportivtherapien erfasst. Zudem wird bei Ende jeder Therapielinie der Grund für das Ende erfasst. Ebenso wird der Grad der Erkrankung erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe (follikuläres Lymphom Grad 1 bis 3A, ab Drittlinie) ist daher möglich. Die Registerbetreibenden geben an, dass der Datensatz des Registers flexibel innerhalb von 3 bis 6 Monaten ergänzt werden kann. Positiv hervorzuheben ist, dass neben dem Überleben zukünftig auch PROs zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Endpunkte erhoben werden sollen.

Bei Einschluss in das Register werden alle Informationen zur Erstdiagnose im eCRF dokumentiert. Anschließend werden die Patientencharakteristika, Informationen zur Erkrankung sowie alle Details zur systemischen Therapie zu Beginn jeder neuen Therapie und bei jeder Änderung fortlaufend erfasst. Bei unveränderter Therapie und unverändertem Krankheitsverlauf bestätigen die Zentren die Angaben alle 3 Monate. Daten zu PROs werden mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) und dem indolente-NHL-spezifischen Modul EORTC QLQ-NHL-LG20 beim Einschluss in das Register, zum Beginn einer Therapielinie sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate erfasst. Es besteht die Möglichkeit, diesen Zeitraum zu verlängern. Die genannten PRO-Instrumente sowie die dafür vorgesehenen Erhebungszeitpunkte sind geeignet, die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Für die AbD sollte die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnen und auf die gesamte Laufzeit der AbD ausgeweitet werden, idealerweise weiterhin alle 3 Monate, mindestens aber 2-mal jährlich.

Im Register werden als potenzielle Confounder Patienten- und Krankheitscharakteristika, wie beispielsweise Geschlecht, Alter, Versicherungsstatus, Komorbiditäten, Krankheitsstadium bei Diagnose, Laborparameter pro Therapielinie, Art der Vortherapien, Dauer der Vortherapien, Zeitpunkt seit Erstdiagnose bzw. seit Therapiebeginn etc. erfasst. Die Registerbetreibenden

geben an, dass diese Charakteristika systematisch mithilfe einer Literaturrecherche (z. B. aus beschriebenen Charakteristika der indikationsspezifischen Zulassungsstudien und publizierten prognostischen Faktoren) und einem Expertengremium bestimmt wurden. Zudem geben die Registerbetreibenden an, dass bei Bedarf noch nicht erfasste Confounder kurzfristig im eCRF ergänzt und sowohl prospektiv als auch retrospektiv erhoben werden können.

Für die 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. Für die AbD ist sicherzustellen, dass alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Confounder vorab identifiziert und spätestens mit Start der AbD im Register erhoben werden. Zu den allgemeinen Anforderungen an die Adjustierung für Confounder siehe Abschnitt 5.5.3.

Den teilnehmenden Zentren werden diverse Schulungen zur Datenerfassung im RUBIN-Register angeboten. Zudem werden einzelne Zentren gezielt angesprochen, sofern im zentralen Datenmanagement Schulungsbedarf festgestellt wird (z. B. viele unplausible Dateneingaben). Weiterhin besteht die Möglichkeit der telefonischen Rücksprache mit der verantwortlichen Projektleitung des Registerbetreibenden.

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden besteht im RUBIN-Register die Möglichkeit von Record Linkage. So werde in den meisten aktuell laufenden Projekten bei Zustimmung der Patientinnen und Patienten die Krankenkassen-Nummer erfasst. Es liegen noch keine Erfahrungen in der praktischen Umsetzung der Verknüpfung von 2 Datenbanken vor.

Im Hinblick auf eine AbD zu Odronextamab besteht noch Anpassungsbedarf, der vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD umgesetzt werden sollte. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Vollständigkeit und Repräsentativität im RUBIN-Register

Die Anzahl der im Register dokumentierten Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom wird mit 604 angegeben, mit einer Drittlinientherapie sind es derzeit 112. Derzeit nehmen 88 Zentren am RUBIN-Register teil. Im Vorgängerregister TLN waren 133 Zentren aktiv. Aus den Angaben der Registerbetreibenden im Fragebogen ergibt sich, dass der Großteil der Zentren den niedergelassenen Bereich abdeckt. Die Registerbetreibenden bewerten die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register sowie die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen als ausreichend ein. Sie gehen davon aus, dass insgesamt ca. 5 % der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr rekrutiert werden können.

Die Registerbetreibenden gehen davon aus, dass die aktuelle Stichprobe repräsentativ für die Patientinnen und Patienten in Deutschland sind. Begründet wird dies unter anderem damit, dass ein Vergleich verschiedener Patientencharakteristika mit denen aus anderen publizierten

Datenquellen keine Hinweise auf eine Selektion der Patientinnen und Patienten zeigen. Bei der interessierenden Patientenpopulation gehen die Registerbetreibenden davon aus, dass diese – sobald eine größere Fallzahl erreicht wird – ebenfalls repräsentativ ist. Aus den Angaben des Fragebogens geht jedoch hervor, dass bislang keiner der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem bispezifischen Antikörper oder einer CAR-T-Zelltherapie behandelt wurde.

Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist.

Für die Durchführbarkeit der AbD wird die notwendige Patientenzahl auf mindestens 100 bis 308 geschätzt (siehe Abschnitt 5.5.2). Um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten, ist daher eine deutliche Erhöhung der eingeschlossenen Patientenzahl notwendig. Es ist unklar, inwiefern dies für das RUBIN-Register zeitnah erreicht werden kann. Sofern dies nicht möglich ist, ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Angaben zur Therapieentscheidung und Zeitpunkt der Dokumentation im RUBIN-Register

Die Registerbetreibenden geben an, dass für jede Therapielinie Entscheidungsfaktoren aus dem vordefinierten Katalog von möglichen Gründen abgefragt werden. Dieser Fragekatalog sei auf weitere / andere Faktoren anpassbar. Das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung wird nicht dokumentiert.

Für die Durchführung der AbD ist es wichtig, dass sowohl die Therapie mit Odronextamab als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich für die Patientinnen und Patienten geeignet sind. Es sollten daher Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Odronextamab operationalisiert und entsprechend bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die Registerstudie insgesamt, d. h. auch für die Vergleichsgruppe, angewendet und erhoben werden.

Zudem ist auch der Zeitpunkt der Dokumentation der Therapieentscheidung im Register von Bedeutung, da mit Tisagenlecleucel auch eine CAR-T-Zelltherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt ist. Da bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel eine intensive Therapie (Leukapherese und lymphodepletierende Chemotherapie) bereits vor der Applikation der CAR-T-Zellen erforderlich ist, sollte bereits ab dem Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Tumorboard eine Dokumentation der Therapie erfolgen.

Erhebung unerwünschter Ereignisse im RUBIN-Register

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nur für einzelne Medikamente im RUBIN-Register erhoben. Dabei orientiert sich das Erfassungsformular am Meldebogen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für Nebenwirkungen. Die Registerbetreibenden geben an, dass die Ereignisse durch die teilnehmenden Zentren als

Freitext dokumentiert und bei Bedarf durch den Registerbetreibenden mittels MedDRA kodiert werden.

Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die bisher erfolgte Erhebung nicht ausreichend. Gemäß Angaben der Registerbetreibenden können im eCRF alle UEs der interessierenden Patientenpopulation erfasst werden, sofern der Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Zentren finanziert ist.

Für die AbD ist es erforderlich, dass das RUBIN-Register um die standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten im RUBIN-Register

Im Hinblick auf die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten werden im RUBIN-Register automatisierte Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfungen der eCRFs durchgeführt. Zusätzlich erfolgen regelmäßige interne und externe Audits. Weiterhin werden stichprobenartige Überprüfungen wichtiger Daten von klinischen Monitoren in den Studienzentren (Source Data Verification) durchgeführt. Angaben dazu, in welchem Umfang diese erfolgen, liegen nicht vor. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [2].

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Odronextamab sollen mit dem einer patientenindividuellen Therapie verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [2].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für den Wirkstoff qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschluss vom 04.04.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Epcoritamab im selben

Anwendungsgebiet eingeleitet hat [45]. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten unter Vergleichstherapie für beide AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Dafür ist es erforderlich, dass die methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) einheitlich sind (siehe Kapitel 6).

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe AbD erscheinen derzeit sowohl das MZoL-FL-Register als auch das RUBIN-Register als primäre Datenquelle geeignet (siehe Abschnitt 5.4.3), sofern die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden.

Im RUBIN-Register ist die Erhebung von PROs beispielsweise bereits vorgesehen und zudem sind Anpassungen am Register flexibel und zeitnah (3 bis 6 Monate) möglich. Allerdings ist unklar, ob die verschiedenen Versorgungsebenen im Register ausreichend abgebildet sind: Das RUBIN-Register umfasst Kliniken und Praxen, wobei im vorhergehenden TLN-Register hauptsächlich niedergelassene Praxen enthalten waren [46]. Unter den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befinden sich bislang keine, die mit einem bispezifischen Antikörper oder einer CAR-T-Zelltherapie, beides Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, behandelt werden. Für die AbD muss sichergestellt sein, dass im Register alle Versorgungsebenen in einem Umfang abgebildet sind, der zeitnah eine ausreichende Rekrutierung an Patientinnen und Patienten sowohl für den Interventions- als auch für den Kontrollarm erlaubt.

Im MZoL-FL-Register sind für die interessierende Patientenpopulation bereits Therapien mit bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen dokumentiert. Zudem sind gemäß der Rückmeldung der Registerbetreibenden die verschiedenen Versorgungsebenen im Register abgebildet. In diesem Register werden derzeit jedoch beispielsweise keine PROs erhoben, die erhobenen Confounder wurden nicht systematisch identifiziert und die Maßnahmen zur Sicherung der Datenqualität sind nicht umfassend. Laut Angabe der Registerbetreibenden sind Anpassungen mit einer Frist von 3 Monaten realisierbar.

In beiden betrachteten Registern ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation aktuell jedoch zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Daher wäre eine AbD unter gemeinsamer Berücksichtigung beider Register empfehlenswert, auch in Hinblick auf eine Erhöhung der Repräsentativität der eingeschlossenen Population. Hierzu müsste jedoch sichergestellt sein, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

Klinische Krebsregister

Der Verbund der klinischen Krebsregister könnte langfristig die primäre Datenquelle zur Durchführung einer AbD zu Odronextamab darstellen. Voraussetzung dafür ist insbesondere, dass die im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten vorgesehene Plattform auch kurzfristige Datensatzanpassungen und -erweiterungen ermöglichen wird, sofern dies fragestellungsspezifisch erforderlich ist und die notwendigen Daten nicht durch Zusammenführung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität (Vollständigkeit und Richtigkeit) erhalten werden können.

Einbindung weiterer Register

Die AbD kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Datenerhebung und Datenauswertung

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

Dies umfasst insbesondere

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,
- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Queries zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [47]. 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 Odronextamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige

Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Odronextamab) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 [48] beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog für prospektive Daten anzuwenden.

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das MZOL-FL- und / oder das RUBIN-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Odronextamab beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der AbD adressiert werden soll. So kann die Frage, ob eine Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden, als die, ob sich die Verlängerung der Überlebenszeit zwischen den Therapiealternativen unterscheidet.

Die Therapie des follikulären Lymphoms in den fortgeschrittenen Therapielinien erfolgt nicht mit kurativer Intention und hat nach aktuellem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse das Ziel, krankheitsbedingte Symptome zu lindern und soweit möglich das Gesamtüberleben zu verlängern [9].

Für die Studie ELM-2 zu Odronextamab liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang lediglich vorläufige Ergebnisse in Form von Konferenzabstracts vor. Bei einer medianen Beobachtungszeit der Wirksamkeitseindpunkte von 26,6 Monaten wurde die mediane Überlebenszeit im vorliegenden Datenschnitt nicht erreicht. Es ist angegeben, dass nach 3

Jahren die Überlebenswahrscheinlichkeit 63 % beträgt [18]. Unter einer Behandlung mit Mosunetuzumab oder Tisagenlecleucel, beides Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beträgt der Anteil überlebender Patientinnen und Patienten nach 36 Monaten 80 % bzw. 84 % (Schätzung auf Basis von Daten in den Nutzenbewertungsdossiers zu 12 Monaten für Mosunetuzumab [93 %] bzw. 24 Monaten für Tisagenlecleucel [89 %] [50,51] unter Annahme exponentialverteilter Ereigniszeiten).

Es ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Indikation nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher bei der AbD mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden. Diese Beobachtungsdauer wäre auch ausreichend um deutliche Effekte für Endpunkte der Symptomatik zu erkennen.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [52]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD

Schätzung anhand des Endpunkts Gesamtüberleben

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

Für Odronextamab liegen zum Zeitpunkt der Konzepterstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben jedoch lediglich Ergebnisse für die noch laufende Studie ELM-2 und lediglich

in Form von Kongressbeiträgen vor (präspezifizierter Interimsdatenschnitt vom 31.01.2023 [18] und primäre Analyse vom 20.10.2023 [53]).

Die mediane Überlebenszeit war zu keinem der beiden Datenschnitte erreicht. Zum 1. Datenschnitt wird die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren mit 63 % angegeben (für 128 der 140 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, bei einer medianen Beobachtungszeit von 26,6 Monaten). Zum 2. Datenschnitt wird das 2-Jahres-Überleben mit 70,1 % angegeben (n = 128, mediane Beobachtungsdauer: 20,1 Monate). Weitere Informationen sind aus den derzeit vorliegenden Quellen für die Intervention nicht verfügbar, die unplausiblen Unterschiede in den angegebenen medianen Beobachtungsdauern für die beiden Datenschnitte sind entsprechend nicht erklärbar.

Unter einer Behandlung mit Mosunetuzumab oder Tisagenlecleucel, beides Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird der Anteil überlebender Patientinnen und Patienten nach 36 Monaten auf 80 % bzw. 84 % geschätzt (siehe oben, Abschnitt zur Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung).

Auf Basis der angegebenen Ereignishäufigkeiten bleibt unklar, ob eine Behandlung mit Odronextamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einem Vorteil oder einem Nachteil bezüglich des Gesamtüberlebens führt. Eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf diesem Endpunkt ist somit zum aktuellen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

Schätzung anhand des Endpunkts Fatigue

Wie oben beschrieben, ist in der vorliegenden Indikation neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens die Vermeidung krankheitsbedingter Symptome ein relevantes Therapieziel. In der vorliegenden Situation kann somit für die orientierende Fallzahlschätzung ein Endpunkt zur Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugrunde gelegt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass ein Nachteil von Odronextamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Aus einem Kongressbeitrag zur Studie ELM-2 liegen Auswertungen zu PROs vor [19]. Unter anderem wurde Fatigue im Rahmen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Bei Fatigue handelt es sich um ein relevantes Symptom in der Erkrankung follikuläres Lymphom [9]. Für den Interimsdatenschnitt vom 31.01.2023 liegen zu dem Symptom Fatigue Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten vor, die keine bedeutsame Verschlechterung des Symptoms verglichen mit Baseline erfahren haben (definiert als eine Abnahme um mindestens 10 Punkte). Die Angaben zu diesem Anteil liegen als Spanne über die Erhebungszeitpunkte von Woche 2 bis Woche 50 vor.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegen zum Endpunkt Fatigue Angaben für die Option Mosunetuzumab aus dem Dossier zur Nutzenbewertung vor [51], die als Ausgangspunkt für

eine orientierende Fallzahlschätzung genutzt werden können. Bei der im Dossier zu Mosunetuzumab vorgelegten Studie GO29781 handelt es sich um eine 1-armige Studie zu Mosunetuzumab als Monotherapie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem NHL oder mit CLL eingeschlossen wurden. Die im Dossier ausgewertete und auch für den vorliegenden Bericht relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom hatte bereits mindestens 2 systemischen Therapielinien erhalten und umfasste 82 Patientinnen und Patienten. Für den Endpunkt Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen Daten zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung des Symptoms Fatigue zu irgendeinem Zeitpunkt (Abnahme um mindestens 10 Punkte) unter einer Behandlung mit Mosunetuzumab über 48 Wochen vor.

In der Studie ELM-2 beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung des Fatigue-Scores zu jedem Erhebungszeitpunkt von Woche 2 bis Woche 50 zwischen 27,3 % und 45,8 %. Unter einer Behandlung mit Mosunetuzumab über 48 Wochen betrug der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer mindestens einmaligen Verschlechterung des Symptoms Fatigue 69,5 % [51]. Auf Basis der vorliegenden Angaben bestehen Unsicherheiten, ob die Operationalisierungen des Endpunkts in den beiden Studien ausreichend vergleichbar sind, sodass die vorliegende Fallzahlschätzung ausschließlich orientierenden Charakter hat, aber nicht einer konkreten Abschätzung des Umfangs dienen kann.

Die Daten zu Fatigue (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung) werden jeweils auf einen Zeitraum von 3 Jahren extrapoliert, da dies der für die Datenerhebung relevante Zeitraum ist. Unter Annahme exponentialverteilter Ereigniszeiten ergeben sich aus den beschriebenen Ereignisanteilen extrapolierte Ereignisanteile von 63 % bis 85 % zu Monat 36 für Odronextamab und 98 % zu Monat 36 für Mosunetuzumab. Für die bessere Übersichtlichkeit der Fallzahlschätzung werden die Ereignisanteile im Interventionsarm auf 60 % bis 75 % in 5 %-Schritten angepasst, wobei die obere Grenze der Ereignisanteile aufgrund eines unverhältnismäßig hohen Stichprobenumfangs ab einem Ereignisanteil von ca. 80 % auf 75 % reduziert wird.

Neben der Unsicherheit in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Operationalisierungen des Endpunkts Fatigue ergibt sich eine zusätzliche Unsicherheit aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher im Folgenden von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 ausgegangen.

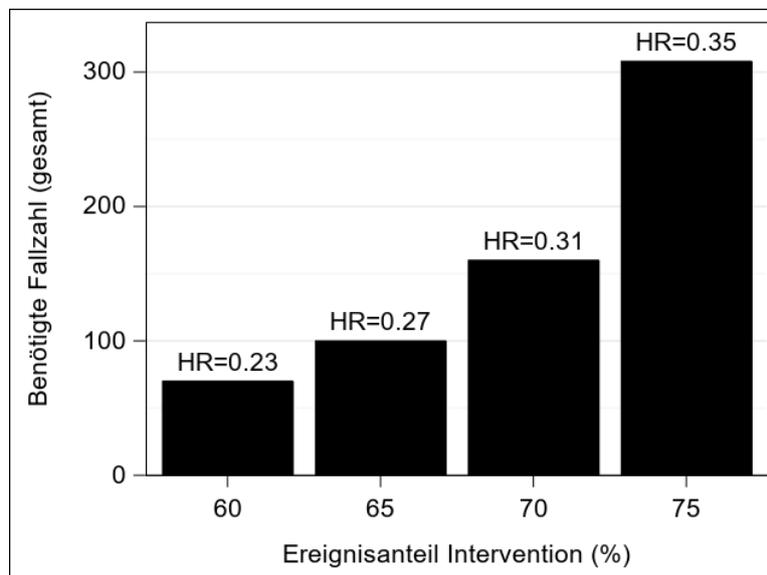
Schätzungen zum Umfang der AbD

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Schätzungen zum Umfang der AbD anhand des Endpunkts Fatigue (Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung), erhoben mittels

EORTC QLQ-C30, bei einer 1:1-Verteilung zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie beschrieben.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) und die Power (80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese (Hazard Ratio [HR] = 0,5). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen zum Umfang der AbD wurden mittels SAS (9.4), unter Verwendung von Chow 2003 [54] durchgeführt. Das statistische Modell zur Schätzung der benötigten Fallzahlen beruht auf der Annahme exponentialverteilter Ereigniszeiten und der Annahme der Cox-Regression als Auswertungsmethode (und damit auch auf der Annahme proportionaler Hazards).

Die folgende Abbildung 1 zeigt die für den Nachweis eines Vorteils von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie benötigten Stichprobengrößen (siehe auch Anhang E).



Benötigte Fallzahl unter Annahme von Ereignisanteilen in der Interventionsgruppe von 60 % bis 75 %, sowie in der Kontrollgruppe von 98 % zu Monat 36. Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$, Power 80 %, verschobene Nullhypothese HR = 0,5, 36-monatige Beobachtungszeit. Zahlen über den Säulen entsprechen dem sich jeweils ergebenden HR.

Abbildung 1: Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1

Bei Ereignisanteilen nach 36 Monaten von 75 % unter der Intervention und 98 % unter der Vergleichstherapie (HR = 0,35) werden beispielsweise 308 Patientinnen und Patienten benötigt, um einen Vorteil von Odronextamab zu zeigen. Bei gleichem Ereignisanteil unter der Vergleichstherapie und einem Ereignisanteil von 60 % unter der Intervention (HR = 0,23) sind es hingegen nur 70 Patientinnen und Patienten.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in derselben Indikation ist eine jährliche Anzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten [55]. Somit ist die AbD für die in Abbildung 1 dargestellten Schätzungen auf Basis der Anzahl der Patientinnen und Patienten im für die vorliegende Fragestellung relevanten Anwendungsgebiet realistisch durchführbar.

In den oben beschriebenen Szenarien werden teilweise unter 100 Patientinnen und Patienten benötigt. Dabei ist aber zu beachten, dass sich aus der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder in der Auswertung einer AbD die Anforderung eines ausreichenden Stichprobenumfangs ergibt [2]. In der Regel kann bei weniger als 100 Patientinnen und Patienten keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden. Für die Durchführung der AbD sind somit ungeachtet einiger Szenarien der orientierenden Fallzahlschätzung mindestens 100 Patientinnen und Patienten notwendig, wobei sich die Fallzahl abhängig von der Anzahl relevanter Confounder entsprechend erhöhen kann.

In keinem der in Abschnitt 5.4.3 beschriebenen Register ist die Anzahl der interessierenden Patientinnen und Patienten derzeit ausreichend. Je nach Szenario und unter Berücksichtigung, dass mit Epcoritamab potenziell ein weiterer Wirkstoff im Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, für den potenziell eine AbD durchgeführt wird, müssen die Patientenzahlen deutlich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Das beschriebene Vorgehen dient in erster Linie einer orientierenden Fallzahlschätzung. Soll ein Zusatznutzen von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der Symptomatik gezeigt werden, müssen gleichzeitig aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben erhoben werden, um einen Nachteil von Odronextamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausschließen zu können. Darüber hinaus muss in der AbD die Erhebung der Symptomatik über ein geeignetes validiertes Instrument in einer geeigneten Operationalisierung erfolgen.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [2].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Odronextamab soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [56]. 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 [57-59],

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

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [2,60]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [60]. 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 [61], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [62]. 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 [2].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Odronextamab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [63]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen

Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [64].

Berücksichtigung „historischer“ Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Odronextamab sollte daher ausschließlich mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Es muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

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

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Odronextamab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

P(opulation)	Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom ^a nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
I(ntervention)	Odronextamab
C(omparison)	<p>Patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes^c.</p>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) - Schwerwiegende / schwere Infektionen - Schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - Schwerwiegende / schwere Neutropenie - Schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen - Tumorlysesyndrom (TLS)

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3B nicht in Betracht kommt.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>GELF: Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome</p>

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Odronextamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das MZoL-FL- und das RUBIN-Register können beide potenziell als Datenquellen für die AbD dienen, sofern noch notwendige Anpassungen erfolgen. Beim MZoL-FL-Register wäre hierfür insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (PROs, UEs und Confounder) und der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) notwendig. Im RUBIN-Register müsste der Datensatz für die AbD um die Erhebung von UEs erweitert werden und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD wäre erforderlich. Darüber hinaus ist unklar, ob die verschiedenen Versorgungsebenen im Register ausreichend abgebildet sind. In Hinblick auf die Erhöhung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen ebenso wie der Repräsentativität wäre eine AbD unter gemeinsamer Berücksichtigung beider Register empfehlenswert.
- Die AbD zu Odronextamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschluss vom 04.04.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für die Realisierbarkeit beider potenzieller AbDs ist es daher empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten unter Vergleichstherapie für beide AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Dafür ist es

erforderlich, dass die methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) einheitlich sind.

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
 - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße basierend auf der patientenberichteten Symptomatik (Fatigue) sind mit Unsicherheiten behaftet. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenzahl auf mindestens 100 bis 308 geschätzt, unter der Voraussetzung, dass aussagekräftige Daten für das Gesamtüberleben erhoben werden, sodass für diesen Endpunkt ein Nachteil von Odronextamab mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.
 - Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel ist eine jährliche Anzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten [55].

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen im Register, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Odronextamab als Monotherapie gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen würden. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Dies betrifft insbesondere auch die Klärung des therapeutischen Stellenwerts gegenüber Therapiealternativen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Der G-BA hat mit Beschluss vom 04.04.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet [45]. In der vorliegenden Situation wäre die Durchführung der AbDs als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Patientinnen und Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt werden. Zudem wäre dadurch eine einheitliche Datenerhebung mit bspw. einheitlichen Endpunktoptimalisierungen gewährleistet. Für die Planung einer solchen Studie wäre allerdings ein vor Beginn der AbDs und unabhängig von den einzelnen zu bewertenden Arzneimitteln erstelltes Masterprotokoll notwendig, das um jeweils wirkstoffspezifische Protokollappendizes ergänzt wird [65].

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [66]. 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 die Schätzungen zum Umfang der AbD mit Unsicherheiten behaftet und die Effektgrößen können auf Basis der vorliegenden Daten nicht sicher abgeschätzt werden. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom) [online]. 2024 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6459/2024-02-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Odronextamab_2023-AbD-009.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Follikuläres Lymphom bei Erwachsenen; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [online]. 2023 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/I23-08>.
5. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Minutes for written procedure* on 14-17 August 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-written-procedure-14-17august-2023_en.pdf.
6. European Medicines Agency. EU/3/22/2649 - orphan designation for treatment of follicular lymphoma [online]. 2022 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-22-2649>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom) [online]. 2024 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10205/2024-02-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Odronextamab_2023-AbD-009_TrG.pdf.
8. Buske C, Dreyling M, Herfarth K et al. Follikuläres Lymphom; Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2023 [Zugriff: 29.04.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@pdf-latest?filename=follikulaeres-lymphom.pdf>.

9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Langversion 1.0 [online]. 2020 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0330LI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
11. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH et al. Odronextamab, a human CD20xCD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol* 2022; 9(5): e327-e339. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00072-2).
12. Regeneron Pharmaceuticals. Regeneron provides update on biologics license application for odronextamab [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-provides-update-biologics-license-application/>.
13. Food and Drug Administration. Complete Response Letter Final Rule [online]. 2018 [Zugriff: 14.05.2024]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/laws-acts-and-rules/complete-response-letter-final-rule>.
14. Regeneron Pharmaceuticals. Study to Investigate the Safety and Tolerability of Odronextamab in Patients With CD20+ B-Cell Malignancies (ELM-1) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290951>.
15. Regeneron Pharmaceuticals. A Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of Odronextamab in Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma That Have Been Previously Treated (ELM-2) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105>.
16. Regeneron Pharmaceuticals. An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory B-cell non-Hodgkin Lymphoma [online]. [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002139-41.
17. Ambati SR. An open-label study to assess the anti-tumor activity and safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin Lymphoma [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jRCT2031210617>.

18. Villasboas JC, Kim TM, Taszner M et al. Results of a Second, Prespecified Analysis of the Phase 2 Study ELM-2 Confirm High Rates of Durable Complete Response with Odronextamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) with Extended Follow-up. *Blood* 2023; 142: 3041. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-181650>.
19. Tessoulin B, Cho S-G, Taszner M et al. Maintenance of Moderate to High Levels of Functioning and Quality of Life with Odronextamab Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 669-669. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-181942>.
20. University of Birmingham. A Global Study of Novel Agents in Paediatric and Adolescent Relapsed and Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (Glo-BNHL) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991388>.
21. University of Birmingham. A Global Study of Novel Agents in Paediatric and Adolescent Relapsed and Refractory B-cell non-Hodgkin Lymphoma [online]. 2022 [Zugriff: 22.02.2024]. URL: <https://www.birmingham.ac.uk/documents/college-mds/trials/crctu/glo-bhnl/glo-bhnl-trialsummary.pdf>.
22. Seaford E, Maycock S, Alexander S et al. A Global Study of Novel Agents in Paediatric and Adolescent Relapsed and Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (Glo-BNHL). *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 3097-3097. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-178658>.
23. Universitätsklinikum Ulm. Deutsches Register für Marginalzonenlymphome und Follikuläre Lymphome [online]. 2023 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00021517>.
24. Deutsches Register für Marginalzonenlymphome und Follikuläre Lymphome. Nicht-interventionelles, prospektives Register zu Epidemiologie und Behandlungspraxis bei Marginalzonenlymphomen und follikulären Lymphomen inkl. Biomaterial-Sammlung für Patienten mit Marginalzonenlymphom; Protokoll (Version 3.0) [unveröffentlicht]. 2020.
25. German Lymphoma Alliance. FL Rekrutierung März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://www.german-lymphoma-alliance.de/media/AAF21C14-6B8C-545A-2BB5-CA57415BB5CC/180/130/FL-kumulierte-Rekrutierung-GLA_Maerz2022.pdf.
26. German Lymphoma Alliance. Register der German Lymphoma Alliance [online]. 2023 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/Register.html>.
27. Universitätsklinikum Ulm. Ausfüllanleitung; Version Nr. 2.0 [unveröffentlicht]. 2023.
28. Deutsches Register für Marginalzonenlymphome und Follikuläre Lymphome. Auszug eCRF [unveröffentlicht]. 2024.

29. Kompetenznetz Maligne Lymphome. Follikuläres Lymphom; MZoL-FL 2019 [online]. 2023 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: [https://lymphome.de/studien/folikulaeres-lymphom/detail/?tx_lymphome_trials%5Btrial%5D=106&tx_lymphome_trials%5Baction%5D=show&tx_lymphome_trials%5Bcontroller%5D=Trials&cHash=b976cf322d13e177765b7005cc63399d- /.](https://lymphome.de/studien/folikulaeres-lymphom/detail/?tx_lymphome_trials%5Btrial%5D=106&tx_lymphome_trials%5Baction%5D=show&tx_lymphome_trials%5Bcontroller%5D=Trials&cHash=b976cf322d13e177765b7005cc63399d-/)
30. iOMEDICO. Registry Platform Hematologic Malignancies (RUBIN); Extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms (RUBIN) [online]. 2023 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06043011>.
31. iOMEDICO. Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN) extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms, Project Plan V 1.0 [unveröffentlicht]. 2023.
32. European Hematology Association. Towards Personalized Medicine for Refractory/Relapsed Follicular Lymphoma Patients; the Cantera/Lupiae Registry (LUPIAE) [online]. 2020 [Zugriff: 06.05.2024]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587388>.
33. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Klinisches Krebsregister [online]. [Zugriff: 13.02.2024]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
35. Deutscher Bundestag. Verbände begrüßen geplante Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw18-pa-gesundheit-krebsregister-836080>.
36. GKV Spitzenverband. Klinische Krebsregister; Förderung durch die gesetzlichen Krankenkassen [online]. [Zugriff: 13.02.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung_2/klinisches_krebsregister.jsp.
37. Resnischek C, Löffler L, Stader F. Stand der klinischen Krebsregistrierung zum 31.12.2019; Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien [online]. 2020 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/08-2020_Prognos-Gutachten_klinische_Krebsregister.pdf.

38. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG) [online]. 2013 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl113s0617.pdf.
39. Plattform § 65c [online]. [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://plattform65c.de/>.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung; Talquetamab (Multiples Myelom). [demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-100.html>].
41. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz - Module [online]. [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://basisdatensatz.de/module>.
42. Vervölgyi V, Kaiser T. Datenerhebungen zu Arzneimitteln – eine Perspektive für die Krebsregister. *Onkologie* 2023; 30(4): 289-295. <https://doi.org/10.1007/s00761-023-01443-5>.
43. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-130_anwendungsbegleitende-datenerhebung-brexucabtagen-autoleucel_rapid-report_v1-0.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Epcoritamab (rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom) [online]. 2024 [Zugriff: 29.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6541/2024-04-04_AM-RL-XII_Einleitung-abD_Epcoritamab_2023-AbD-011.pdf.
46. Knauf W, Abenhardt W, Mohm J et al. Similar effectiveness of R-CHOP-14 and -21 in diffuse large B-cell lymphoma-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Eur J Haematol* 2019; 103(5): 460-471. <https://doi.org/10.1111/ejh.13295>.

47. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
48. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
49. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J* 2020; 10(7): 74. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z>.
50. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 08.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/840/-dossier>.
51. Roche Pharma. Mosunetuzumab (Lunsumio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/848/-dossier>.
52. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
53. Chong G, Taszner M, Novelli S et al. Abstract CT243; Primary analysis of the Phase 2 ELM-2 study; Odronextamab in patients (pts) with relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL). *Cancer Res* 2024; 84(7_Supplement): CT243. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Am2024-ct243>.
54. Chow SC, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2003.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten) [online]. 2022 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5751/2022-12-01_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-831_BAnz.pdf.
56. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36. <https://doi.org/10.1002/sim.2739>.

57. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
58. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
59. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
60. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
61. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
62. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
63. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
64. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-37_abd-bei-marktzugang-mehrerer-arzneimittel-einer-wirkstoffklasse_rapid-report_v1-0.pdf.

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

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche nach Studien zu Odronextamab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

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

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

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

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

Suchstrategie
odronextamab, REGN-1979, REGN1979, REGN 1979

4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
odronextamab OR REGN-1979 OR REGN1979 OR REGN 1979

Anhang B Rückmeldung zum MZoL-FL-Register

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum MZoL-FL-Register dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Odronextamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien. Follikuläre Lymphome vom Grad 3b (nach aktueller WHO-Klassifikation follikuläre großzellige B-Zell-Lymphome) sind nicht vom vorliegenden Konzept umfasst. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Odronextamab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation auch in Hinblick auf die Therapielinie und den Grad des folliculären Lymphoms (Grad 1-3a), unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein ja

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

2. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes folliculäres Lymphom?

Rezidiv

- Progress nach initialem (PR, CR), Ansprechdauer > 6 Monate

- b) für ein refraktäres folliculäres Lymphom?

- Kein Ansprechen auf Therapie bzw. Ansprechdauer ≤ 6 Monate

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

nein noch nicht, aber geplant ab (kontinuierlich)

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Die Dokumentation der Therapien wird immer an den aktuellen Stand der Wissenschaft und des Kollektivs angepasst. Eine Erweiterung des eCRFs um Alternativtherapien wie andere bi-spezifische Antikörper Mosunetuzumab oder zugelassene CAR-T Zelltherapien ist bereits erfolgt.

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des folliculären Lymphoms bereits erhalten haben? Und geht aus diesen Angaben die Therapielinie hervor?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Siehe auch Anlage 7_Fragebogen_Anlage Data Repository.xlsx

Retrospektiv sowie prospektiv wird der Therapieverlauf erfasst. Aus der erfassten Information kann die Therapielinie bestimmt werden.

Die Art der erhobenen Information ist abhängig von der verabreichten Therapie:

Strahlentherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- involved field Bestrahlung (j/n)
- weitere Bestrahlungsfelder (j/n)
- weitere Bestrahlungsfelder benennen - Freitext
- gegebene Dosis in Gy
- Gesamtdosis in Gy
- Abweichung von der geplanten Gesamtdosis (j/n)
- Grund für Dosisabweichung (Hämatotoxizität, Infektiöse Komplikationen, Unverträglichkeit, Sonstiges) - Mehrfachauswahl

Chemotherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz – Chemotherapieschemata
 - Bendamustin
 - CHOP
 - CVP
 - Chlorambucil
 - Andere – Freitext
- Anzahl der angewandten Zyklen
- Dosisreduktion JA/NEIN

Immunchemotherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz – Therapieschemata
 - Obinutuzumab-Benda
 - Obinutuzumab-Chop
 - Obinutuzumab-andere – Freitext
 - Rituximab-Benda
 - Rituximab-CHOP
 - Rituximab Lenalidumid (ab 2nd Line)
 - Rituximab andere - Freitext
- Anzahl der angewandten Zyklen
- Dosis Obinutuzumab (1000 mg i.v.) JA/NEIN
- Rituximab Auswahl der Dosis – 375 mg/m²i.v., 1400 mg s.c.
- Rituximab – Handelsname Auswahl (Mab Thera, Truxima, Rixathon, Ruxience, unbekannt, andere)
- Dosisreduktion JA/NEIN

Immunantikörpertherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Obinutuzumab mono
 - Rituximab mono
- Anzahl der angewandten Zyklen
- Dosis Obinutuzumab (1000 mg i.v.) JA/NEIN
- Rituximab Auswahl der Dosis – 375 mg/m²i.v., 1400 mg s.c.
- Rituximab – Handelsname Auswahl (Mab Thera, Truxima, Rixathon, Ruxience, unbekannt, andere)
- Dosisreduktion JA/NEIN

CAR-T-Zell Therapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Axi-Cel
 - Tisa-Cel
 - Andere – Freitext
- Anzahl der angewandten Zyklen
- Dosisreduktion JA/NEIN

Bispezifische Antikörpertherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Mosunetuzumab
 - Andere - Freitext
- Anzahl angewandte Zyklenzahl
- Dosisreduktion JA/NEIN

PI3K Inhibitoren

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Idelalisib
 - Copanlisib
 - Duvelisib
 - Andere – Freitext
- Anzahl angewandte Zyklenzahl
- Dosisreduktion JA/NEIN

BTK Inhibitoren

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Ibrutinib
 - Zanubrutinib

- Andere – Freitext
- Anzahl angewandte Zyklenzahl
- Dosis – Freitext
- Dosisreduktion JA/NEIN

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

nein ja

Therapieinduzierende Parameter werden erfasst, eine differentialtherapeutische Betrachtung wird im Register nicht abgebildet.

Nebenwirkungen werden eingeschränkt in den SAE Meldungen dokumentiert. Es werden Gründe für Dosisanpassungen der jeweiligen Therapie angegeben.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Ja, im Rahmen der Referenzpathologie erfasst,

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

Zu Beginn jeder Therapie werden Grundlaborparameter erfasst.

Siehe Anlage 1 (1_Fragebogen Frage 9 FL_Evaluations_LOINC)

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

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

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

Name des Pathologen, Sitz des Pathologen, Nummer des Pathologiebefundes, Datum des Befunds. Alle Befunde sind referenzpathologisch abgesichert als obligates Einschlusskriterium des Registers, wodurch eine sehr hohe diagnostische Qualität erreicht wird.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

In der prospektiven Diagnostik werden bildgebende Verfahren abgefragt. (CT, MRT, Ultraschall, PET-CT) mit den Ausprägungen JA/NEIN.
Das Staging vor Beginn der Therapie wird dokumentiert.

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

nein ja noch nicht, aber geplant bei dezidierter Fragestellung

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

PRO Daten werden nicht routinemäßig erfasst (Problem der retrospektiven Evaluation). Für die GLA-R Plattform sind die notwendigen Strukturen implementiert (u.a. Vertrauensstelle), um Befragungen prospektiv durchzuführen, zu dokumentieren und auszuwerten.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

s. 12.

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Unerwünschte Ereignisse (UE) analog einer klinischen Prüfung werden routinemäßig nicht erhoben. Es werden SAEs (serious adverse event) und AESIs (adverse events of special interest) erhoben.

Die Einträge in die eCRFs des Registers werden geprüft auf:

- Vollständigkeit
- Plausibilität

Eine Überprüfung auf Vollständigkeit der Daten oder ein Abgleich mit entsprechenden Meldungen in der Safety Datenbank wird nicht durchgeführt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Anlage 6_Fragebogen_Frage_14_SAEs

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

Routinemäßig wird nicht für alle Patienten und entsprechende Ereignisse eine Codierung durchgeführt. Über die GLA-R-Plattform und projektbezogen ist eine Codierung jedoch möglich.

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

ECOG, anatomische Ausbreitung (Lymphknotenstatus, Organbefall), FLIPI, Grading der Erkrankung und Ann-Arbor Klassifikation werden routinemäßig dokumentiert.

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die **Erstdiagnose** sowie das **Datum dieser Diagnose**?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Das Datum der Erstdiagnose wird immer erfasst. Alle Patienten haben ein vom Referenzpathologen bestätigtes Follikuläres Lymphom. Der Grad ist teilweise erfasst

(prospektiv). Für die retrospektiv dokumentierten Patienten des Kollektivs kann diese Information aus dem Befund ermittelt und nachdokumentiert werden.

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

- nein
 teilweise
 ja:
 - exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
 - exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
 - exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
 - exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

Siehe Anlage 2 (2_Fragebogen Frage 18_Anlage_Datumsangaben)

Es besteht auch für Datumsfelder, die ein exaktes Datum einfordern die Regel, dass für den fehlenden Tag der 15. des Monats gewählt werden soll und für den fehlenden Monat der 7. Monat des Jahres eingetragen werden soll: zum Beispiel 15.07.2020. (Tag und Monat fehlen). Es ist dann nicht erkenntlich, dass es sich um ein geschätztes Datum handelt.

Patientenfaktoren: Es wird das Jahr der Geburt erfasst, bei Tod wird das exakte Datum erfasst. Eine Schwangerschaft wird nicht mit Datum erfasst.

Krankheitsdaten: Es werden Datumsangaben zur Erstdiagnose und jedem weiteren Rückfall bzw. Daten aller Therapielinien (Beginn der Therapie und Ende der Therapie) dokumentiert.

Ergebnis der Therapie: Das Therapieergebnis wird mit Datum erfasst.

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

- nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Das Therapieschema (Wirkstoffe), Therapiebeginn und Ende, sowie Zyklenzahl werden dokumentiert, allerdings werden keine Therapie-Pausen und routinemäßig erfasst. Dosismodifikationen werden bedingt dokumentiert.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

7_Fragebogen_Anlage Data Repository.xlsx

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

nein ja

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

Onkologische Begleiterkrankungen werden dokumentiert. Eine Kodierung der Erkrankung wird im Moment nicht vorgenommen.

Projektbezogen ist eine Erfassung durchführbar.

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

Symptome:

- B-Symptome bei der Diagnose

Diagnostik:

- Durchgeführte Diagnostik: CT, PET CT, Knochenmarkpunktion Befunde:
- Lymphknotenbefall (Vergrößerung des benannten Lymphknotens > 15 mm keine Angabe der Größe)
- Manifestationsmuster (cervikal, claviculär, axillär, mediastinal, hilär, perigastrisch, paraaortal, Milzhilus, Leberhilus, mesenterial, iliacal, inguinal)
- Splenomegalie / Hepatomegalie

Rezidive:

- –Zeitpunkt des Rezidivs, Rezidivmuster (s.oben)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Anlage 7_Fragebogen_Anlage Data Repository

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- Dokumentation der Diagnostik bei der Ersterkrankung und nach einem erfolgten Rezidiv
- Durchführen von Therapien (Strahlentherapie, Immunchemotherapie, Chemotherapie, therapeutische Eingriffe, Transplantation, BTK-Inhibitor, PI3K-Inhibitor, CAR T-Zell)
- Dokumentieren von Therapieergebnissen mit Zeitpunkt und Ergebnis
- Dokumentieren von Erhaltungstherapien (Obinutuzumab, Rituximab Therapie)
- Dokumentieren von Follow-ups (einmal im Jahr)

- Dokumentieren von SAEs und AESIs (Tod, KH-Aufenthalt, nach ärztlicher Einschätzung SAE)

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

nein ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Laborwerte – im normalen Registerverlauf

Der Zeitpunkt (Datum) der Durchführung der Laboruntersuchung wird nicht erfasst. Das Registerdesign ordnet die erfassten Laborwerte indirekt dem Zeitpunkt Ersterkrankung, Rezidiv1, Rezidiv2, Rezidiv3, ... Rezidiv 10 zu.

Laborwerte in SAE-Meldungen

Bei SAE Meldungen können Laborwerte erhoben werden, diese stehen dann im Zusammenhang mit dem SAE-Ereignis. Die Liste beinhaltet Labor und Diagnosedaten mit Angabe des durchgeführten Tests, des Datums, des Testergebnisses, eines Referenzbereichs und der Kennzeichnung ob klinisch signifikant (J/N).

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Über den gesamten Krankheitsverlauf: Erstdiagnose bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Lost to follow-up.

25. 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?

Erhobene Confounder:

- Alter des Patienten
- Stadium der Erkrankungen – Ann-Arbor Klassifikation
- FLIPI Score (bewertet Verteilung des nodalen Befalls, Alter, LDH Wert, Ann-Arbor Klassifikation, Hämoglobin)
- Krankheitsdauer indirekt (Datum der Erstdiagnose bis Datum der letzten Information zum Patienten)
- Komorbiditäten – es werden weitere onkologische Erkrankungen erhoben

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

nein ja

Analyse der Registerdaten noch bevorstehend. Im Rahmen der Auswertungen werden Confounder systematisch evaluiert werden.

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

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

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Hauptsächlich sind Dokumentare*innen für die Dateneingabe zuständig. Bei manchen Zentren übernehmen das allerdings auch zusätzlich Ärzte*innen. Ebenfalls gibt es Zentren bei denen ausschließlich ein*e Arzt*in für die Dokumentation zuständig ist, da es keine weiteren Mitarbeiter für das Register in diesem Zentrum gibt.

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

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

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

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Expositionen = Therapien, Klinische Ereignisse= Untersuchungszeitpunkte

Klinische Ereignisse:

- Definierte Zeitpunkte im Register sind
- Zeitpunkt der Diagnostik
- Zeitpunkt der Therapie
- Zeitpunkt des Therapieergebnisses
- Zeitpunkt der Erhaltungstherapie
- Zeitpunkt des Follow-ups

Wiederholend für alle Therapielinien.

Endpunkte:

- Zeitpunkt der Beurteilung des Therapieergebnisses -> Response
- Zeitpunkt eines SAEs – gegebenenfalls Tod

Confounder:

Zu den Confoundern zählen: Alter, Lymphknotenbefall, erhöhtes LDH, Ann-Arbor Klassifikation, Hämoglobin erniedrigt (<12 g/dl).

Zeitpunkt der Erhebung der Confounder:

- Zeitpunkt der Erstdiagnose-Erhebung bei einer folgenden Therapie
- Zeitpunkt der Erhebung einer Rezidivtherapie

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
- ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

Es existiert eine Ausfüllanleitung V2.0, die im Anhang mitgegeben wird.

(4_FL-Register eCRF Ausfüllanleitung V2.0)

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- nein ja

Der Registerdatensatz wurde von einer ärztlichen Expertenrunde der GLA e.V. festgelegt und wird in Folge der medizinischen Entwicklung jährlich angepasst.

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

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

- Es existiert eine Ausfüllanleitung, die neuem Personal übermittelt wird.
- Ein Testzentrum ist angelegt, auf das jedes Zentrum Zugriff hat. Dort besteht die Möglichkeit den eCRF kennenzulernen und Testdaten zu erfassen

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme interessierender Patientenpopulation in das Register?

- nein ja

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

Einschlusskriterien für die Aufnahme in das Register

Es sollen möglichst alle Patienten mit diagnostiziertem MZoL und FL erfasst werden. Voraussetzung sind lediglich:

- die histologische Diagnose eines MZoL oder FL muss durch einen spezialisierten Hämatopathologen (Anschriften siehe 11.4) gestellt bzw. referenzpathologisch bestätigt sein. Diese Voraussetzung dient der Qualitätssicherung in der Versorgung des Patienten.
- das Einverständnis des Patienten zur Weitergabe seiner Daten. Daher dürfen bei psychischen Erkrankungen keine Zweifel an der Geschäfts- oder Einsichtsfähigkeit bestehen.
- ein Alter der Patienten ≥ 18 Jahre
Die Aufnahme erfolgt unabhängig von dem klinischen Stadium der Erkrankung (lokalisiert versus fortgeschritten) oder von dem beabsichtigten Therapiekonzept des behandelnden Arztes. Diesbezüglich erfolgt keine Intervention im Rahmen des Registers.
Zur Erweiterung des Erfahrungsrahmens sollen auch Patienten aufgenommen werden,
- die in einer Therapiestudie (allerdings bei Einschluss keine aktive Studientherapie des FL) behandelt werden. Dazu reicht bei Einwilligung des Patienten zur Registerteilnahme die Kopie der primären Studiendokumentation,
- mit einem Rezidiv eines MZoL oder FL nach Behandlung vor Aktivierung des Registers. Das gilt auch, wenn im Rezidiv ein Übergang in ein aggressives Lymphom aufgetreten ist.
- die sich bei Aktivierung des Registers in einem „watch & wait“-Status befinden

Ausschlusskriterien

Aus den zuvor genannten Punkten ergeben sich folgende Ausschlusskriterien:

- Alter des Patienten < 18 Jahre
- fehlendes Einverständnis des Patienten zur Weitergabe seiner Daten
- mangelnde Geschäfts- oder Einsichtsfähigkeit
- bei Einschluss aktive Therapie des FL im Rahmen einer klinischen Studie

Alle übrigen Fälle können also in das Register aufgenommen werden.

Wurde die histologische Diagnose eines FL nicht durch einen Referenzpathologen bestätigt, wird der gemeldete Patient nicht aufgenommen bzw. wieder aus dem Register gestrichen.

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

- nein
- teilweise
- ja
- Source Data Verification
- Registermonitoring durch externe Audits
- Registermonitoring durch interne Audits

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

Eine Überprüfung auf Richtigkeit mittels SDV wird für die erhobenen Diagnosen durchgeführt. Die Berichte des Pathologen müssen im Original an das Zentrum geschickt werden.

Weitere Qualitätsprüfungen:

Auf Basis der TMF Leitlinie zum „adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern“ wurde ein Katalog an Qualitätsindikatoren ermittelt, der auf das Register zur Bestimmung der Datenqualität angewandt werden kann. Der Katalog beinhaltet im Moment 16 verschiedenen Qualitätsindikatoren. Eine sukzessive Umsetzung dieser (oder einer weiteren Auswahl davon) QIs ist geplant.

Folgende QIs wurden ermittelt – Prüfung auf Vollständigkeit

TMF-1014: Fehlende Werte bei mandatorischen Datenelementen

Ermittlung der Vollständigkeit der Dateneingabe für 9 definierte Datenfelder, die die Diagnose und den Schweregrad der Erkrankung beschreiben (Grading, Ann-Arbor Klassifikation, B-Symptomatik, Befall Milz, Befall Leber, Histologie extranodaler Befall (j/n), Lymphknotenstatus erhoben (j/n), FLIPI, ECOG).

TMF-1034: Vorzeitig aus dem Register ausscheidende Beobachtungseinheiten

Ermittlung der Qualität einer lückenlosen Dokumentation von Follow-up Visiten. Es sollte einmal im Kalenderjahr eine Follow-up Dokumentation erfolgen.

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Folgende QIs wurden ermittelt:

TMF-1014: Fehlende Werte bei mandatorischen Datenelementen

Ermittlung der Vollständigkeit der Dateneingabe für 9 definierte Datenfelder, die die Diagnose und den Schweregrad der Erkrankung beschreiben (Grading, Ann-Arbor Klassifikation, B-Symptomatik, Befall Milz, Befall Leber, Histologie extranodaler Befall (j/n), Lymphknotenstatus erhoben (j/n), FLIPI, ECOG).

Die Datenqualität (Vollständigkeit) ist für diese Eingabefelder für die prospektiv erfassten Patienten SEHR GUT.

QI Ermittlung TMF 1014 - Diagnostik prospektiv											
		BAS_	HISTO_	SPLENO	HEPATO	GRADING	ANNARBOR	LYMPH	BEURT_		
		BSYMP	EXTRANODAL	MEGALIE	MEGALIE	_STR	_STR	STATUS_YN	FLIPI	ECOG	Summe
N	Gültig	562	573	556	550	559	523	564	486	496	4869
	Fehlend	11	0	17	23	14	50	9	87	77	288
	QI TMF 1014	0,02	0,00	0,03	0,04	0,03	0,10	0,02	0,18	0,16	0,06
Anzahl fehlender Werte bei mandatorischen Datenelementen / Anzahl überprüfter Werte bei mandatorischen Datenelementen											

TMF-1034: Vorzeitig aus dem Register ausscheidende Beobachtungseinheiten

Ermittlung der Qualität einer lückenlosen Dokumentation von Follow-up Visiten. Es sollte einmal im Kalenderjahr eine Follow-up Dokumentation erfolgen.

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attributierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Die Daten werden im eCRF-System LibreClinica, eine open Source Datacapture Anwendung, erfasst. Dieses System verfügt über eine Audittrail-Funktionalität. Es kann für jeden eingetragenen Patienten ein Auditlog erstellt werden, das für jedes angelegte und ausgefüllte eCRF die Informationen der Transaktionen protokolliert. User und Datum/Zeit des Servers zu

- Subjekt wurde angelegt
- Anlegen der Studienevents
- Beginn der Dateneingabe
- Ende der Dateneingabe
- Wert für jedes Eingabefeld

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

nein ja

Ein Qualitätsmanagementsystem ist im Aufbau. Der Katalog der zu überprüfenden QIs wird in dieses System eingebettet werden. (Siehe Anlage 3_Fragebogen Frage 34_Anlage_Katalog_QIs)

- Beschreibung der Vorgehensweise bei der Validierung der Dateneingabe (Query-Erstellungen)
- Festlegung auf eine sinnvolle Menge an QIs
- Definition der Zeitpunkt der Durchführung
- Beschreibung weiterer Qualitätssichernder Maßnahmen
- Zukünftige 100% Validierung von ausgewählten 10% aller Patienten durch pseudonymisierte Patientenunterlagen.

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

- Prozessänderungen: Amendment zum Protokoll
- eCRF-Anpassungen: Dokumentation der Änderungen (Change-Management)

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Das Register ist ein akademisches Register, das am Universitätsklinikum Ulm und dem Institut für Experimentelle Tumorforschung lokalisiert ist. Das Register ist von der Struktur ein „All Comer“ Register mit Erfassung aller Patienten mit follikulärem Lymphom in Deutschland. Das Register wird akademisch geführt, alle erzielten Daten sind ausschließlich Eigentum des Univ. – Klinikums Ulm. Zudem ist das Register Mitglied des konsortialen GLA-Registers und unterliegt damit den gleichen Qualitätskriterien hinsichtlich wissenschaftlicher Unabhängigkeit wie das Gesamtregister (siehe dort).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

- nein ja unklar

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

- nein ja

Das Register ist Teil des GLA-R und wird organisatorisch in das GLA-R eingebettet und damit über ein Leitungsgremium verfügen (s. Protokoll GLA-R)

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

- nein ja unter folgenden

Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
 in Form von Auswertungen aktueller Daten
 Sonstiges (bitte kurz erläutern):

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

a) Innerhalb von ca. 2-3 Monaten

b) Innerhalb von ca. entfällt Monaten

44. 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):

- Ausschließliche Erhebungszeitpunkterweiterungen sind technisch schnell umsetzbar
- Erweiterungen die eCRFs betreffend benötigen ein entsprechendes Verfahren und sind zeitaufwendiger aber gut realisierbar.

und mit folgender Frist: 3 Monate

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

nein

ja

unter folgenden

Voraussetzungen:

Die Etablierung von Record linkages wird perspektivisch zentral über das GLA-R angestrebt

Falls ja:

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

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

nein

ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

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

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Ein intensiver Kontakt mit den Zentren und eine jährliche Kontaktaufnahme mit den Zentren gewährleistet eine kontinuierliche Dokumentation im Register. Zur Verbesserung und Aufrechterhaltung dieser Qualität werden unterstützend QS-Maßnahme zur strukturierte Nachverfolgung der Follow-up Dokumentation etabliert. Die Qualität der Follow-up Dokumentation wird in Form eines QIs gemessen.

Die Bewertung der Betrachtung des ausgewählten Kollektivs hat folgendes ergeben: Für 96% aller Patienten des ausgewählten Kollektivs liegen aktuelle Follow-up Informationen vor.

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Ein intensiver Kontakt mit den Zentren und eine ausführliche Validierung der übermittelten Diagnoseinformation gewährleistet eine hohe Datenqualität in den Bereichen der Diagnosedokumentation. Um diese Qualität auch auf andere Bereiche des Datenbestands ausdehnen zu können, werden qualitätssichernde Maßnahmen etabliert, die dabei helfen die Datenqualität zu messen und notwendige Maßnahmen zu ergreifen. Zum Beispiel: Ermittlung der Vollständigkeit der Daten von definierten Datenmengen als Kenngröße (Qualitätsindikator).

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

DIAGNOSE Daten

Ein intensiver Kontakt mit den Zentren und eine ausführliche Validierung der übermittelten Diagnoseinformation gewährleistet die Richtigkeit dieser erhobenen Informationen.

Für die erhobenen Diagnosedaten ist die Richtigkeit der für die prospektiv erfassten Patienten **SEHR GUT**. Der Qualitätsindikator kann diese Qualität sichtbar und nachprüfbar machen.

QI Ermittlung TMF 1014 - Diagnostik prospektiv											
		BAS_ BSYMP	HISTO_ EXTRANODAL _YN	SPLENO MEGALIE	HEPATO MEGALIE	GRADING _STR	ANNARBOR _STR	LYMPH STATUS_YN	BEURT_ FLIPI	ECOG	Summe
N	Gültig	562	573	556	550	559	523	564	486	496	4869
	Fehlend	11	0	17	23	14	50	9	87	77	288
QI TMF 1014		0,02	0,00	0,03	0,04	0,03	0,10	0,02	0,18	0,16	0,06
Anzahl fehlender Werte bei mandatorischen Datenelementen / Anzahl überprüfter Werte bei mandatorischen Datenelementen											

. Mit einer Nachdokumentation und Validierung der Eingaben kann für das Kollektiv der Qualitätsstand somit auch auf den Stand **SEHR GUT** gebracht werden.

Andere Datenbereiche:

Im FL-Register sind keine weiteren SDV-Maßnahmen etabliert.

Das Aufsetzen von QS-Maßnahmen in Form von QI Kenngrößen stehen in der Planung. Diese können zur Überprüfung und dem Sichtbarmachen von Datenqualität beitragen. Folgende Plausibilitätsprüfungen können implementiert werden:

Eine Überprüfung auf Plausibilität und Vollständigkeit kann umfangreicher vorgenommen werden:

- Therapien
chronologischer Verlauf der erfassten Therapien ist plausibel, die Datenqualität ist GUT.
- Die dokumentierte Follow-up Information ist hinsichtlich der Vollständigkeit für das betrachtete Kollektiv SEHR GUT

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die Patienten des betrachteten Kollektivs wurden gleichmäßig rekrutiert, die Verteilung der Zentren geographisch ist repräsentativ, die Aufteilung der Zentren in universitäre KH, kommunale KH und Praxen ist repräsentativ.

Siehe Anlage 5_Fragebogen_Anlage_Kollektivbeschreibung

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Es besteht kein konkretes Verfahren. Das Register ist jedoch als ein ALL COMER Register angelegt, somit liegt eine repräsentative geographische Verteilung und eine repräsentative Verteilung in Bezug auf Versorgungseinheiten vor. (siehe Frage 56). Die Dokumentationsgelder sind modulartig aufgebaut, so dass die Dokumentation aller Patienten unabhängig vom Status (Erstdiagnose versus spätere Therapierichtlinie) für die Zentren attraktiv ist und dem Dokumentationsaufwand entspricht.

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

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Grundsätzlich nicht, jedoch ist eine Doppel- – oder Mehrfachregistrierung sehr unwahrscheinlich. Mit der Etablierung der Vertrauensstelle der GLA, ist ein aktives Doublettenmanagement möglich.

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

- Im System kann sich der Anwender mit entsprechenden Rechten auf Ebene eines ausgewählten Zentrums begeben und sieht dann nur noch die dort verwalteten Patienten anschauen (Change Site).
- Im exportierten Datenbestand in einem proprietären Datenmodell ist ein Filtern der Daten nach dem Zentrum möglich durch entsprechende Algorithmen möglich.

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

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

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

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

nein ja

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

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom sind insgesamt dokumentiert?

- 1160 Patienten im Register angelegt
- 1080 Patienten sind mit mindestens einer Therapie dokumentiert
- 846 Patienten haben ein dokumentiertes Therapieergebnis

b) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (ohne Grad 3b, interessierende Patientenpopulation) sind dokumentiert?

48 Patienten sind dokumentiert

c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit CAR-T Zellen erhalten haben, sind dokumentiert?

7 der Patienten im gewünschten Kollektiv haben eine CAR-T-Zell Therapie erhalten

d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit bispezifischen Antikörpern erhalten haben, sind dokumentiert?

2 der Patienten haben eine bispezifische Antikörper Therapie erhalten.

e) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

Strahlentherapie:	31 Patienten
Chemotherapie:	10 Patienten
Immunchemotherapie:	39 Patienten
Immun-Antikörpertherapie:	12 Patienten

(ein Patient kann mehrere Therapien erhalten haben. Summe der Therapien > Anzahl Patienten).

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut ausreichend ungenügend

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

Zentren:

In unserem Register rekrutieren 78 verschiedene Zentren.

Die Patienten des Kollektivs (n=48) stammen aus 19 verschiedenen Zentren. Das Kollektiv ist multizentrisch vertreten.

Praxen:

Im FL-Register sind die Versorgungsebenen der 78 Zentren wie folgt vertreten:

37 Kliniken (47.4%), 33 Praxen (42.3%), 8 Unikliniken (10.3%)

Für das Patientenkollektiv (n=48) sind folgende Versorgungsebenen der 19 Zentren vertreten:

6 Kliniken (31.6%), 10 Praxen (52.6%) , 3 Unikliniken (15.8%)

Das Patientenkollektiv repräsentiert die Zentren und Versorgungsebene sehr gut.

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

Im eCRF Beurteilung wird erfasst, ob der Patient therapiebedürftig ist oder nicht (JA/NEIN). Es wird die Therapiebedürftigkeit mit Datum dokumentiert. Dabei wird jedoch nicht angegeben, welche Therapie gewählt werden soll. Die Art der Therapie geht aus dem Register erst mit dem Eintrag der Therapiedurchführung (Start Therapie) hervor.

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

nein ja

Die Therapieentscheidung selbst wird nicht dokumentiert. Es wird nur die tatsächlich durchgeführte Therapie dokumentiert. (siehe Antwort Frage 57).

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

s. 55

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

nein

ja

unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Pan-FL-Register, breite Teilnahme von Praxen und Zentren, alle Therapielinien.

Anhang C Rückmeldung zum RUBIN-Register

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum RUBIN-Register dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Odronextamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien. Follikuläre Lymphome vom Grad 3b (nach aktueller WHO-Klassifikation follikuläre großzellige B-Zell-Lymphome) sind nicht vom vorliegenden Konzept umfasst. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Odronextamab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation auch in Hinblick auf die Therapielinie und den Grad des folliculären Lymphoms (Grad 1-3a), unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein ja

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

2. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes folliculäres Lymphom?
b) für ein refraktäres folliculäres Lymphom?

Für die Dokumentation werden den Zentren keine Vorgaben gemacht, der Krankheitsverlauf wird mit allen Details dokumentiert.

Für Analysen werden die gewünschten Kriterien verwendet, z.B. als rezidiert gilt ein FL, wenn der Progress mehr als 6 Monate nach dem Ende der letzten Therapie auftritt, als refraktär gilt, wenn der Progress weniger als 6 Monate nach dem Ende der letzten Therapie und unter der Therapie auftritt.

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

nein ja, geplant ab 2024

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

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

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des folliculären Lymphoms bereits erhalten haben? Und geht aus diesen Angaben die Therapielinie hervor?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Erfasst werden alle verabreichten Medikamente zur Therapie des FL mit Datum der ersten und letzten Applikation, Dosis, Applikationstage pro Zyklus, Anzahl Zyklen, Zykluslänge.

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

nein ja

Es werden Entscheidungsfaktoren für jede Therapie(linie) aus dem vordefinierten Katalog von möglichen Gründen abgefragt sowie der Grund für das Ende der jeweiligen Therapie(linie), z.B. Progression oder Toxizität. Daraus ist ableitbar, ob eine Therapie wegen Toxizität gewechselt wurde oder geplant beendet wurde und nach Progress eine neue Therapie begonnen. Der Fragekatalog für Entscheidungsfaktoren ist auf weitere/andere Faktoren anpassbar.

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

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

Es werden aktuell alle Begleiterkrankungen bei Therapiebeginn sowie ausgewählte Supportivtherapien erfasst.

Prinzipiell könnten alle Begleitmedikationen für alle Begleiterkrankungen dokumentiert werden. Der eCRF-Baustein ist vorhanden. Das eCRF ist modular und flexibel ergänzbar.

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

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

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

Es werden aktuell alle Befunde der Zytogenetik bei Therapiebeginn sowie im Verlauf erfasst. Erfasst wird der Name des Markers, ob eine Aberration nachweisbar ist sowie das Datum der Probenentnahme.

Prinzipiell könnten weitere Details erfasst werden.

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

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

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

Es werden eine Reihe von Labordaten bei Therapiebeginn sowie zu Beginn jeder neuen Therapielinie erfasst. Erfasst wird pro Wert das Messergebnis entweder kategoriell oder als Absolutwert. Erfasst werden z.B. Blutbild, Leberwerte, Nierenwerte, LDH, Serum Igs. Prinzipiell könnten weitere Labordaten bzw. -details erfasst werden.

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

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

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

Erfasst wird (neben der bereits oben erwähnten Zytogenetik) der Grad des FLs erfasst. Prinzipiell könnten weitere Daten bzw. -details erfasst werden.

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

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

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

Erfasst wird z.B. die Organbeteiligungen (befallene Lymphknotenareale und Regionen), extranodaler Befall und Bulky Disease. Prinzipiell könnten weitere Daten bzw. -details erfasst werden.

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

- nein ja noch nicht, aber geplant ab 2024

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

Daten zur Symptomatik werden mit dem EORTC QLQ-C30 und dem indolente-NHL-spezifischen Modul EORTC QLQ-NHL-LG20 erfasst. Bei Einschluss ins Register (Beginn der

aktuellen Therapielinie) sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate. Der Zeitraum kann verlängert werden.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 2024

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

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst werden. Bei Einschluss ins Register (Beginn der aktuellen Therapielinie) sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate. Der Zeitraum kann verlängert werden.

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Unerwünschte Ereignisse (UE) bzw. Nebenwirkungen werden für ausgewählte Medikamente erfasst. Prinzipiell könnten im eCRF alle unerwünschten Ereignisse z.B. der interessierenden Patientenpopulation erfasst werden, wenn der Dokumentationsaufwand für die Zentren finanziert ist.

Das UE-Erfassungsformular orientiert sich am BfArM-Meldebogen für Nebenwirkungen und den dort abgebildeten Inhalten (u.a. Eventname, Datum, CTC-Grad, Medikamente mit Start-, letzter Applikation vor Ereignis, letzter Dosis vor Ereignis, vermuteter Kausalzusammenhang, Schwerwiegend-Kriterien, Informationen zur Behandlung des Events etc).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

Die Ereignisse werden durch die Zentren als Freitext dokumentiert und bei Bedarf durch den Betreiber des Registers nach MedDRA-Terminologie kodiert.

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

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

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

Es wird erfasst, wann (exaktes Datum) eine Verlaufskontrolle (per Labor, klinischer Untersuchung oder Bildgebung), sowie wann eine Knochenmarksbiopsie (exaktes Datum) stattfand. Außerdem werden Gewicht und ECOG Performance Status zu Beginn jeder Therapielinie erfasst.

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

- nein
 teilweise
 ja:
 exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
 exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
 exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
 exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

Es werden erfasst:

Patientendaten: Geburtsjahr, Todesdatum Datum der Einwilligung, letzter Patientenkontakt falls Dokumentation vor dem Tod beendet wird – jeweils exaktes Datum

Erkrankungsdaten: Erstdiagnose, Progression der Erkrankung sowie bestes Ansprechen pro Therapielinie, Spezifische Ereignisse: Infektionen

Untersuchungsdaten: Knochenmarksbiopsien, Verlaufskontrolle(n) – jeweils exaktes Datum

Behandlungsdaten: pro Medikation erste und letzte Applikation, Radiotherapien Beginn und Enddatum, ausgewählte Supportivtherapien (s.o.), Operationen – jeweils exaktes Datum

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

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Es werden Wirkstoff, exaktes Beginn- und Enddatum sowie Dosis von osteoprotektiven Therapien, Medikamenten zur Thromboseprophylaxe und zur Infektionsprophylaxe erfasst sowie die Häufigkeit von Immunglobuline-Gaben.

Weitere Begleitmedikationen inkl. Details können prinzipiell ergänzt werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja

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

Es werden die Komorbiditäten des Charlson-Comorbidity-Index explizit erfasst. Alle weiteren Begleiterkrankungen werden als Freitext dokumentiert.

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

Nach Registrierung zu Beginn der Therapie werden im weiteren Krankheitsverlauf alle systemischen medikamentösen Therapien mit den o.g. Details erfasst (Details zu den Medikamenten sowie Charakteristika bei Therapiebeginn), der Erfolg der Therapien (Bestes Ansprechen), Datum der Rezidive, weitere Therapien (Strahlentherapien, Operationen, Supportivtherapien s.o., spezifische Ereignisse s.o.) sowie (ab 2024) PRO/QoL (s.o.).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Die Dokumentation ist fortlaufend, das eCRF kann zu jeder Zeit aktualisiert werden. Zur interessierenden Patientenpopulation werden bei Registrierung alle Informationen zur Erstdiagnose und anschließend Patienten- und klinische Charakteristika zu Beginn jeder

neuen Therapie(linie), sowie alle Details zur systemischen Therapie und die o.g. Details im Verlauf kontinuierlich (bei jeder Änderung) erfasst. Sollte sich nichts an Therapie und Krankheitsverlauf verändern, bestätigen die Zentren dies alle 3 Monate mit Datum und Angabe zur letzten Verlaufskontrolle/Patientenkontakt/Krankheitszustand.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Ja und nein. Einige der Daten können über die Datumsangaben einem spezifischen Zeitpunkt zugeordnet werden. Aufgrund der longitudinalen Beobachtung und Datenerhebung können die Zeitpunkte unterschiedlich sein, z.B. wenn die Lebensqualitätsbefragung (fixe Zeitpunkte) zu einem anderen Zeitpunkt stattfand als die Verlaufskontrolle (Rezidivdatum). Es ist über die Datumsangaben jedoch möglich, denjenigen Fragebogen zur Morbidität und Lebensqualität zu identifizieren, der am dichtesten am Rezidivdatum lag.

Mortalität: Das Todesdatum wird einmalig erfasst, bei lebenden Patienten wird das Datum der letzten Verlaufskontrolle halbjährlich aktualisiert.

Morbidität: Das Datum der Krankheitsprogression/des Rezidivs kann fortlaufend dokumentiert werden, sobald es auftritt. Daten zu Symptomen werden über die o.g. PRO-Instrumente alle 3 Monate in den ersten 12 Monaten erfasst, der Zeitraum wäre verlängerbar.

Lebensqualität: Daten zur Lebensqualität werden über die o.g. PRO-Instrumente alle 3 Monate in den ersten 12 Monaten erfasst, der Zeitraum wäre verlängerbar.

Nebenwirkungen: sofern erfasst, werden sie kontinuierlich dokumentiert, d.h. die Ereignisse könnten dem Befragungszeitpunkt zu Symptomen und QoL über die PRO-Instrumente zugeordnet werden.

Laborwerte: Laborwerte werden zu Beginn jeder Therapielinie erfasst. Eine fortlaufende Erfassung von Laborwerten für die Therapielinie der interessierenden Patientenpopulation wäre implementierbar.

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

RUBIN (vormals Tumorregister Lymphatische Neoplasien) rekrutiert und beobachtet seit 2009 Patienten und Patientinnen mit Non-Hodgkin Lymphomen. Daten zur interessierenden

Patientenpopulation (ab Zulassung Odronextamab) werden ab 2024 (geplante Weiterbeobachtung und Neu-Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit FL) erfasst werden. Die Beobachtung aller bereits rekrutierten Patientinnen und Patienten wird fortgesetzt, aktuell bis mindestens Ende 2031 geplant.

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

Es werden Patienten- und Krankheitscharakteristika erfasst (z.B. Geschlecht, Alter, Versicherungsstatus, Komorbiditäten, Krankheitsstadium bei Diagnose, Laborparameter pro Therapielinie, Art der Vortherapien, Dauer der Vortherapien, Zeitpunkt seit Erstdiagnose bzw. seit Therapiebeginn etc.).

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

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

Die aktuell in RUBIN erfassten Patienten- und Krankheitscharakteristika wurden aufgrund von Literaturrecherche (z.B. die in den zum Startzeitpunkt veröffentlichten Phase III Zulassungsstudien in der Indikation beschriebenen Charakteristika sowie publizierten prognostischen Faktoren, z.B. FLIPI/FLIPI2 Score) sowie dem beratenden Expertengremium (Steeringboard) bestimmt. Im Fokus standen Charakteristika, die zum einen als prädiktiv oder prognostisch relevant beschrieben waren, zum anderen zur Beschreibung des Kollektivs in anderen Registern bzw. Zulassungsstudien verwendet wurden.

RUBIN ist als Register grundsätzlich so angelegt, dass für spezifische Registerstudien, z.B. einen Therapievergleich, bei Bedarf noch nicht erfasste Confounder kurzfristig im eCRF ergänzt, für die unter Beobachtung stehenden Patienten prospektiv sowie für die bereits erfassten Patienten retrospektiv zu erheben.

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

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

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

In der Regel übernehmen ausgebildete Dokumentarinnen/Dokumentare die Datenerfassung, teilweise werden die Daten von Ärztinnen/Ärzten selbst eingegeben.

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

- nein ja (auf Anfrage erhältlich)
 ja, als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

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

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
 ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- nein ja

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

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Allen teilnehmenden Zentren wird bei Beginn der Teilnahme am Register ein Schulungs-Webinar zur Datenerfassung in diesem Projekt angeboten. Diese Schulungen können bei Wechsel des Zentrenpersonals wiederholt werden.

Zusätzlich werden zu spezifischen Aspekten der Datenerfassung (z.B. Dokumentation von Laborwerten oder zur Zytogenetik) regelmäßige virtuelle Schulungen angeboten.

Über eine Telefonhotline können Fragen zur Dokumentation an allen Werktagen mit der verantwortlichen Projektleitung des Registerbetreibers besprochen werden.

Außerdem wird gezielt auf Zentren zugegangen, sofern im Rahmen des zentralen Datamanagements Schulungsbedarf zur Datenerfassung erkannt wird (Zentren mit vielen missings bzw. vielen unplausiblen Dateneinträgen).

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der interessierenden Patientenpopulation in das Register?

nein ja

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

Einschlusskriterien:

- Schriftliche Einwilligungserklärung
- Patienten mit bestätigtem Non-Hodgkin-Lymphom
- Start der aktuellen Therapielinie vor oder innerhalb von 8 Wochen nach Einwilligung
- Bei Teilnahme am PRO-Projekt muss die Einwilligung vor oder am Tag des Therapiebeginns erfolgen

Ausschlusskriterien:

- (noch) keine systemische Therapie (watch and wait)
- Bei Einschluss Teilnahme an einer klinischen Prüfung (Behandlung außerhalb der klinischen Routine)

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

nein
 teilweise

- ja
- Source Data Verification
 - Registermonitoring durch externe Audits
 - Registermonitoring durch interne Audits

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

- Im eCRF sind automatisierte Vollständigkeits- und Plausibilitätschecks implementiert, die dem dokumentierenden Zentrum in Echtzeit Rückmeldung zur Datenqualität geben
- zentrales Datamanagement: alle Daten werden kontinuierlich auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und bei Korrekturbedarf über Queries an die Zentren zurückgemeldet
- Besuche im Zentrum durch on-site Monitore: Überprüfung aller Einwilligungserklärungen, Source Data Verification von Stichproben an Patienten und Daten
- Interne Selbstinspektionen (Audits): Überprüfung der Prozessabläufe, ihrer Durchführung, Dokumentation und der Ergebnisqualität durch das interne Qualitätsmanagement
- Externe Audits: Überprüfung der Prozessabläufe, ihrer Durchführung, Dokumentation und der Ergebnisqualität durch das Qualitätsmanagement der finanziell unterstützenden Pharmaunternehmen

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

Das Projekt wird entsprechend der festgelegten Pläne (z.B. Projektplan, Analyseplan, Monitoringplan) durchgeführt. Die Vollständigkeit der Daten ist hoch (Anteil missing data gering), Plausibilität der Daten sehr gut (Anteil offener Queries gering). Die Echtheit aller registrierten Patientinnen und Patienten (=Vorliegen von Einwilligungserklärungen) wurde bestätigt. Die Korrektheit der dokumentierten Daten (source data verification) wurde bestätigt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

- nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Im eCRF ist ein Audit Trail implementiert, so dass alle Datentransaktionen nachvollziehbar sind.

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

nein ja

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Die zum Projekt gehörenden Pläne (z.B. Projektplan, Analyseplan, Monitoringplan) werden bei Änderungen von Prozessen oder Definitionen aktualisiert.

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Design, Durchführung und Analysen erfolgen durch den Registerbetreiber unter Beratung des akademischen Steeringboards. Der Projektplan ist veröffentlicht.

Der Registerbetreiber ist ein privates Forschungsinstitut, das keine finanziellen Interessen im Bereich DLBCL verfolgt. Finanziert wird das Projekt mit Unterstützung durch befristete Grants aus der pharmazeutischen Industrie. Die Industrie hat vertraglich vereinbart keinen Einfluss auf das Design des Registers, die Datenerhebungen oder die grundsätzliche Entscheidung zu Analysen und Publikationen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja unklar

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

nein ja

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
- in Form von Auswertungen aktueller Daten
- Sonstiges (bitte kurz erläutern): Individualdatensätze werden aus Vertraulichkeitsgründen nicht nach extern gegeben. Für vergleichende Studien im Rahmen von regulatorischen Zwecken wie anwendungsbegleitende Datenerhebungen oder Nutzenbewertungen wurde ein Prozess entwickelt, der die Nutzung anonymisierter Individualdatensätze zu diesem Zweck erlaubt.

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

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

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

- nein
- ja
- ja, unter bestimmten

Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

und mit folgender Frist: 3-6 Monate

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

- nein
- ja
- unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

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

Für den Zweck von vergleichenden Therapiestudien sollten alle notwendigen Daten im Register verfügbar sein und kein Record Linkage notwendig sein.

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

- nein
- ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

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

In den meisten aktuell laufenden Register-Projekten wird (bei Zustimmung der Patientinnen und Patienten) die Krankenkassen-Nummer erfasst, um Record Linkage zu ermöglichen. Es liegen noch keine Erfahrungen in der praktischen Umsetzung (Linkage von zwei Datenbanken) vor.

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Der Anteil Patienten, deren Beobachtungen wegen Lost-to-Follow-Up vorzeitig abgeschlossen wurde, liegt bei weniger als 15%.

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Sofern die Daten in der Krankenakte notiert sind, d.h. z.B. entsprechende Laborparameter auch getestet wurden, sind sie im Register auch dokumentiert.

Beispiele: der Anteil missing data bei Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht), Komorbiditäten, Systemtherapie (Medikation, Beginn- /Enddatum) liegt aktuell unter 5%, inklusive Patientinnen und Patienten, die erst vor kurzem im System angelegt wurden und deren Dokumentation noch vervollständigt wird.

Parameter, die vom Arzt/von der Ärztin für das Register notiert werden müssen, da sie nicht routinemäßig in der Krankenakte notiert werden, sind ebenfalls sehr vollständig dokumentiert. Beispiele: der ECOG Performance Status bei Therapiebeginn ist derzeit für über 80% der Patientinnen und Patienten dokumentiert.

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Das unter Punkt 34 beschriebene System zur Prüfung der Daten sorgt für eine hohe Plausibilität. Neben dem zentralen Datamanagement wird die

Plausibilität auch im Rahmen der jährlichen Zwischenauswertungen evaluiert. Der Anteil unplausibler Daten (Queries gestellt, noch nicht vom Zentrum gelöst) ist sehr gering.

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Die Aktivitäten des zentralen Datenmanagements (Anzahl gestellter Queries, Aktivität der Zentren beim Beantworten der Queries) sind über die Jahre vergleichbar.

Es werden jährliche Zwischenauswertungen der zentralen Daten (demographische und klinische Charakteristika, Behandlung, Outcome) durchgeführt und es wurden keine Veränderungen in der Daten- bzw. Ergebnisqualität im Jahresverlauf beobachtet.

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

- Teilnahme von derzeit 133 Zentren aller behandelnder Sektoren (niedergelassene Hämatologen, kommunale Kliniken, Universitätskliniken) aus ganz Deutschland
- Wenige Einschlusskriterien
- Prospektive Dokumentation
- Aufforderung an die Zentren, alle geeigneten Patientinnen und Patienten auf die Teilnahme anzusprechen
- Indirekt: Abgleich der Patientencharakteristika mit anderen publizierten Datenquellen zur Identifikation von potentieller Selektion (z.B. Alter, Geschlechterverteilung, Stadium bei Diagnose)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

- Registriert werden Patientinnen und Patienten durch das Zentrum, das die Systemtherapie beginnt
- Innerhalb des Zentrums wird durch das Projektmanagement des Registerbetreibers nachgefragt, falls Patientinnen oder Patienten mit identischem Geburtsjahr, Geschlecht und Einwilligungsdatum registriert werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten: Jedes Zentrum hat eine Identifikationsnummer, so dass alle Variablen nach Zentrum betrachtet (gefiltert) werden können. Darüber hinaus werden im Projekt- und Datenmanagement vorspezifische Reports zur Datenqualität nach Zentrum benutzt (z.B. spezifische Queries pro Zentrum).

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

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

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

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

nein ja

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

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

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

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

Stand 15.03.2024 sind 604 Patientinnen und Patienten dokumentiert, die Rekrutierung wird fortgesetzt.

- b) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (ohne Grad 3b, interessierende Patientenpopulation) sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 sind 112 Patientinnen und Patienten dokumentiert, die Rekrutierung neuer Patientinnen und Patienten sowie Beobachtung der bereits rekrutierten Patientinnen und Patienten wird fortgesetzt, d.h. die Fallzahl steigen.

- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit CAR-T Zellen erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 – keine

- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit bispezifischen Antikörpern erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 – keine (Beobachtungszeit bis 2021)

- e) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 – 112 Patientinnen und Patienten

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut ausreichend ungenügend

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

133 Zentren nahmen am Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) teil und 88 Zentren (Kliniken und Praxen) sind bereits im Rahmen von RUBIN aktiv. Weitere Zentren könnten jederzeit am Projekt teilnehmen.

Die absolute Anzahl Kliniken und Praxen, die Patienten und Patientinnen mit Follikulärem Lymphom systemtherapeutisch in Deutschland behandeln, ist unseres Wissens nicht publiziert. Von den laut Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen ca. 400 Praxen in Deutschland nahm ca. 30% am TLN-Register teil.

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

Grundlage für die Dokumentation sind Krankenakte und Arztbriefe. Aus dieser ist das Beginndatum der jeweiligen Therapie(linie) dokumentierbar. Ein Datum, an dem sich ein Arzt/eine Ärztin für eine Therapie entscheidet – die dann wenig später beginnt – wird unseres Wissens selten in der Krankenakte festgehalten. Wir würden das Datum des Beginns der Therapie(linie) als Surrogat vorschlagen. Alternativ könnte das Datum des Tumorboards, sofern der Fall dort besprochen wurde, als Surrogat erfasst werden.

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

nein ja

Ja. Zum Datum der Therapieentscheidung s. Frage 57.

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Grundsätzlich: Es nimmt eine Stichprobe der Behandlerinnen und Behandler in Deutschland am Register teil (s. Frage 56) und rekrutiert eine Stichprobe der Patientinnen und Patienten am Zentrum (s. Frage 33+50). Es können insgesamt ca. 5% der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr rekrutiert werden.

Prinzipiell kann die Vollzähligkeit durch Teilnahme weiterer Zentren erhöht werden.

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

nein ja unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Grundsätzlich gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse zur Systemtherapie des Follikulären Lymphoms aus dem Register repräsentativ für die Behandlungsrealität in Deutschland sind, aufgrund der unter Punkt 50 und 56 erläuterten Maßnahmen und aktuellen Daten.

Ein Vergleich zentraler Charakteristika (z.B. Alter, Geschlecht) mit anderen publizierten Datenquellen zeigt keine Hinweise auf eine Selektion der Patientinnen und Patienten.

Sobald die interessierende Patientenpopulation im Register eine angemessene Fallzahl erreicht hat, gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse repräsentativ für die Patientinnen und Patienten sowie deren Behandlung in Deutschland sind.

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

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit die identifizierten Register auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 [2] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

D.1 MZoL-FL-Register

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

Nr.	Qualitätskriterium	MZoL-FL-Register
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	teilweise (nur Kodierhandbuch)
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	teilweise
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	Ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja

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

Nr.	Qualitätskriterium	MZoL-FL-Register
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	ja
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	teilweise
20	Registermonitoring durch interne audits	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	teilweise
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	nein
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	nein
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	nein
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	teilweise

D.2 RUBIN-Register

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

Nr.	Qualitätskriterium	RUBIN-Register
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja

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

Nr.	Qualitätskriterium	RUBIN-Register
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	ja
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	ja
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	ja
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	teilweise

Anhang E Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Ereignisraten unter Intervention und Vergleichstherapie für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten

Tabelle 8: Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1. Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$, Power 80 %, verschobene Nullhypothese HR = 0,5, 36-monatige Beobachtungszeit

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe zu 36 Monaten Follow-up	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe zu 36 Monaten Follow-up	Hazard Ratio	Stichprobenumfang gesamt (N)
60	98	0,23	70
65	98	0,27	100
70	98	0,31	160
75	98	0,35	308

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Odronextamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien. Follikuläre Lymphome vom Grad 3b (nach aktueller WHO-Klassifikation follikuläre großzellige B-Zell-Lymphome) sind nicht vom vorliegenden Konzept umfasst. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Odronextamab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation auch in Hinblick auf die Therapielinie und den Grad des folliculären Lymphoms (Grad 1-3a), unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein ja

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

2. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes folliculäres Lymphom?

Rezidiv

- Progress nach initialem (PR, CR), Ansprechdauer > 6 Monate

- b) für ein refraktäres folliculäres Lymphom?

- Kein Ansprechen auf Therapie bzw. Ansprechdauer ≤ 6 Monate

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

nein noch nicht, aber geplant ab (kontinuierlich)

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Die Dokumentation der Therapien wird immer an den aktuellen Stand der Wissenschaft und des Kollektivs angepasst. Eine Erweiterung des eCRFs um Alternativtherapien wie andere bi-spezifische Antikörper Mosunetuzumab oder zugelassene CAR-T Zelltherapien ist bereits erfolgt.

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des folliculären Lymphoms bereits erhalten haben? Und geht aus diesen Angaben die Therapielinie hervor?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Siehe auch Anlage 7_Fragebogen_Anlage Data Repository.xlsx

Retrospektiv sowie prospektiv wird der Therapieverlauf erfasst. Aus der erfassten Information kann die Therapielinie bestimmt werden.

Die Art der erhobenen Information ist abhängig von der verabreichten Therapie:

Strahlentherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- involved field Bestrahlung (j/n)
- weitere Bestrahlungsfelder (j/n)
- weitere Bestrahlungsfelder benennen - Freitext
- gegebene Dosis in Gy
- Gesamtdosis in Gy
- Abweichung von der geplanten Gesamtdosis (j/n)
- Grund für Dosisabweichung (Hämatotoxizität, Infektiöse Komplikationen, Unverträglichkeit, Sonstiges) - Mehrfachauswahl

Chemotherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz – Chemotherapieschemata
 - Bendamustin
 - CHOP
 - CVP
 - Chlorambucil
 - Andere – Freitext
- Anzahl der angewandten Zyklen
- Dosisreduktion JA/NEIN

Immunchemotherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz – Therapieschemata
 - Obinutuzumab-Benda
 - Obinutuzumab-Chop
 - Obinutuzumab-andere – Freitext
 - Rituximab-Benda
 - Rituximab-CHOP
 - Rituximab Lenalidumid (ab 2nd Line)
 - Rituximab andere - Freitext
- Anzahl der angewandten Zyklen
- Dosis Obinutuzumab (1000 mg i.v.) JA/NEIN
- Rituximab Auswahl der Dosis – 375 mg/m²i.v., 1400 mg s.c.
- Rituximab – Handelsname Auswahl (Mab Thera, Truxima, Rixathon, Ruxience, unbekannt, andere)
- Dosisreduktion JA/NEIN

Immunantikörpertherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Obinutuzumab mono
 - Rituximab mono
- Anzahl der angewandten Zyklen
- Dosis Obinutuzumab (1000 mg i.v.) JA/NEIN
- Rituximab Auswahl der Dosis – 375 mg/m²i.v., 1400 mg s.c.
- Rituximab – Handelsname Auswahl (Mab Thera, Truxima, Rixathon, Ruxience, unbekannt, andere)
- Dosisreduktion JA/NEIN

CAR-T-Zell Therapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Axi-Cel
 - Tisa-Cel
 - Andere – Freitext
- Anzahl der angewandten Zyklen
- Dosisreduktion JA/NEIN

Bispezifische Antikörpertherapie

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Mosunetuzumab
 - Andere - Freitext
- Anzahl angewandte Zyklenzahl
- Dosisreduktion JA/NEIN

PI3K Inhibitoren

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Idelalisib
 - Copanlisib
 - Duvelisib
 - Andere – Freitext
- Anzahl angewandte Zyklenzahl
- Dosisreduktion JA/NEIN

BTK Inhibitoren

- Therapiebeginn / Therapieende
- Verabreichte Substanz
 - Ibrutinib
 - Zanubrutinib

- Andere – Freitext
- Anzahl angewandte Zyklenzahl
- Dosis – Freitext
- Dosisreduktion JA/NEIN

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

nein ja

Therapieinduzierende Parameter werden erfasst, eine differentialtherapeutische Betrachtung wird im Register nicht abgebildet.

Nebenwirkungen werden eingeschränkt in den SAE Meldungen dokumentiert. Es werden Gründe für Dosisanpassungen der jeweiligen Therapie angegeben.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Ja, im Rahmen der Referenzpathologie erfasst,

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

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

Zu Beginn jeder Therapie werden Grundlaborparameter erfasst.

Siehe Anlage 1 (1_Fragebogen Frage 9 FL_Evaluations_LOINC)

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

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202__

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

Name des Pathologen, Sitz des Pathologen, Nummer des Pathologiebefundes, Datum des Befunds. Alle Befunde sind referenzpathologisch abgesichert als obligates Einschlusskriterium des Registers, wodurch eine sehr hohe diagnostische Qualität erreicht wird.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

In der prospektiven Diagnostik werden bildgebende Verfahren abgefragt. (CT, MRT, Ultraschall, PET-CT) mit den Ausprägungen JA/NEIN.
Das Staging vor Beginn der Therapie wird dokumentiert.

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

nein ja noch nicht, aber geplant bei dezidierte Fragestellung

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

PRO Daten werden nicht routinemäßig erfasst (Problem der retrospektiven Evaluation). Für die GLA-R Plattform sind die notwendigen Strukturen implementiert (u.a. Vertrauensstelle), um Befragungen prospektiv durchzuführen, zu dokumentieren und auszuwerten.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

s. 12.

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Unerwünschte Ereignisse (UE) analog einer klinischen Prüfung werden routinemäßig nicht erhoben. Es werden SAEs (serious adverse event) und AESIs (adverse events of special interest) erhoben.

Die Einträge in die eCRFs des Registers werden geprüft auf:

- Vollständigkeit
- Plausibilität

Eine Überprüfung auf Vollständigkeit der Daten oder ein Abgleich mit entsprechenden Meldungen in der Safety Datenbank wird nicht durchgeführt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Anlage 6_Fragebogen_Frage_14_SAEs

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

Routinemäßig wird nicht für alle Patienten und entsprechende Ereignisse eine Codierung durchgeführt. Über die GLA-R-Plattform und projektbezogen ist eine Codierung jedoch möglich.

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

ECOG, anatomische Ausbreitung (Lymphknotenstatus, Organbefall), FLIPI, Grading der Erkrankung und Ann-Arbor Klassifikation werden routinemäßig dokumentiert.

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die **Erstdiagnose** sowie das **Datum dieser Diagnose**?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Das Datum der Erstdiagnose wird immer erfasst. Alle Patienten haben ein vom Referenzpathologen bestätigtes Follikuläres Lymphom. Der Grad ist teilweise erfasst

(prospektiv). Für die retrospektiv dokumentierten Patienten des Kollektivs kann diese Information aus dem Befund ermittelt und nachdokumentiert werden.

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

- nein
 teilweise
 ja:
 - exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
 - exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
 - exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
 - exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

Siehe Anlage 2 (2_Fragebogen Frage 18_Anlage_Datumsangaben)

Es besteht auch für Datumsfelder, die ein exaktes Datum einfordern die Regel, dass für den fehlenden Tag der 15. des Monats gewählt werden soll und für den fehlenden Monat der 7. Monat des Jahres eingetragen werden soll: zum Beispiel 15.07.2020. (Tag und Monat fehlen). Es ist dann nicht erkenntlich, dass es sich um ein geschätztes Datum handelt.

Patientenfaktoren: Es wird das Jahr der Geburt erfasst, bei Tod wird das exakte Datum erfasst. Eine Schwangerschaft wird nicht mit Datum erfasst.

Krankheitsdaten: Es werden Datumsangaben zur Erstdiagnose und jedem weiteren Rückfall bzw. Daten aller Therapielinien (Beginn der Therapie und Ende der Therapie) dokumentiert.

Ergebnis der Therapie: Das Therapieergebnis wird mit Datum erfasst.

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

- nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Das Therapieschema (Wirkstoffe), Therapiebeginn und Ende, sowie Zyklenzahl werden dokumentiert, allerdings werden keine Therapie-Pausen und routinemäßig erfasst. Dosismodifikationen werden bedingt dokumentiert.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

7_Fragebogen_Anlage Data Repository.xlsx

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

nein ja

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

Onkologische Begleiterkrankungen werden dokumentiert. Eine Kodierung der Erkrankung wird im Moment nicht vorgenommen.

Projektbezogen ist eine Erfassung durchführbar.

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

Symptome:

- B-Symptome bei der Diagnose

Diagnostik:

- Durchgeführte Diagnostik: CT, PET CT, Knochenmarkpunktion Befunde:
- Lymphknotenbefall (Vergrößerung des benannten Lymphknotens > 15 mm keine Angabe der Größe)
- Manifestationsmuster (cervikal, claviculär, axillär, mediastinal, hilär, perigastrisch, paraaortal, Milzhilus, Leberhilus, mesenterial, iliacal, inguinal)
- Splenomegalie / Hepatomegalie

Rezidive:

- –Zeitpunkt des Rezidivs, Rezidivmuster (s.oben)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Anlage 7_Fragebogen_Anlage Data Repository

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- Dokumentation der Diagnostik bei der Ersterkrankung und nach einem erfolgten Rezidiv
- Durchführen von Therapien (Strahlentherapie, Immunchemotherapie, Chemotherapie, therapeutische Eingriffe, Transplantation, BTK-Inhibitor, PI3K-Inhibitor, CAR T-Zell)
- Dokumentieren von Therapieergebnissen mit Zeitpunkt und Ergebnis
- Dokumentieren von Erhaltungstherapien (Obinutuzumab, Rituximab Therapie)
- Dokumentieren von Follow-ups (einmal im Jahr)

- Dokumentieren von SAEs und AESIs (Tod, KH-Aufenthalt, nach ärztlicher Einschätzung SAE)

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

nein ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Laborwerte – im normalen Registerverlauf

Der Zeitpunkt (Datum) der Durchführung der Laboruntersuchung wird nicht erfasst. Das Registerdesign ordnet die erfassten Laborwerte indirekt dem Zeitpunkt Ersterkrankung, Rezidiv1, Rezidiv2, Rezidiv3, ... Rezidiv 10 zu.

Laborwerte in SAE-Meldungen

Bei SAE Meldungen können Laborwerte erhoben werden, diese stehen dann im Zusammenhang mit dem SAE-Ereignis. Die Liste beinhaltet Labor und Diagnosedaten mit Angabe des durchgeführten Tests, des Datums, des Testergebnisses, eines Referenzbereichs und der Kennzeichnung ob klinisch signifikant (J/N).

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Über den gesamten Krankheitsverlauf: Erstdiagnose bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Lost to follow-up.

25. 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?

Erhobene Confounder:

- Alter des Patienten
- Stadium der Erkrankungen – Ann-Arbor Klassifikation
- FLIPI Score (bewertet Verteilung des nodalen Befalls, Alter, LDH Wert, Ann-Arbor Klassifikation, Hämoglobin)
- Krankheitsdauer indirekt (Datum der Erstdiagnose bis Datum der letzten Information zum Patienten)
- Komorbiditäten – es werden weitere onkologische Erkrankungen erhoben

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

nein ja

Analyse der Registerdaten noch bevorstehend. Im Rahmen der Auswertungen werden Confounder systematisch evaluiert werden.

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

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

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Hauptsächlich sind Dokumentare*innen für die Dateneingabe zuständig. Bei manchen Zentren übernehmen das allerdings auch zusätzlich Ärzte*innen. Ebenfalls gibt es Zentren bei denen ausschließlich ein*e Arzt*in für die Dokumentation zuständig ist, da es keine weiteren Mitarbeiter für das Register in diesem Zentrum gibt.

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

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

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

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Expositionen = Therapien, Klinische Ereignisse= Untersuchungszeitpunkte

Klinische Ereignisse:

- Definierte Zeitpunkte im Register sind
- Zeitpunkt der Diagnostik
- Zeitpunkt der Therapie
- Zeitpunkt des Therapieergebnisses
- Zeitpunkt der Erhaltungstherapie
- Zeitpunkt des Follow-ups

Wiederholend für alle Therapielinien.

Endpunkte:

- Zeitpunkt der Beurteilung des Therapieergebnisses -> Response
- Zeitpunkt eines SAEs – gegebenenfalls Tod

Confounder:

Zu den Confoundern zählen: Alter, Lymphknotenbefall, erhöhtes LDH, Ann-Arbor Klassifikation, Hämoglobin erniedrigt (<12 g/dl).

Zeitpunkt der Erhebung der Confounder:

- Zeitpunkt der Erstdiagnose-Erhebung bei einer folgenden Therapie
- Zeitpunkt der Erhebung einer Rezidivtherapie

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
- ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

Es existiert eine Ausfüllanleitung V2.0, die im Anhang mitgegeben wird.

(4_FL-Register eCRF Ausfüllanleitung V2.0)

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- nein ja

Der Registerdatensatz wurde von einer ärztlichen Expertenrunde der GLA e.V. festgelegt und wird in Folge der medizinischen Entwicklung jährlich angepasst.

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

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

- Es existiert eine Ausfüllanleitung, die neuem Personal übermittelt wird.
- Ein Testzentrum ist angelegt, auf das jedes Zentrum Zugriff hat. Dort besteht die Möglichkeit den eCRF kennenzulernen und Testdaten zu erfassen

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme interessierender Patientenpopulation in das Register?

- nein ja

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

Einschlusskriterien für die Aufnahme in das Register

Es sollen möglichst alle Patienten mit diagnostiziertem MZoL und FL erfasst werden. Voraussetzung sind lediglich:

- die histologische Diagnose eines MZoL oder FL muss durch einen spezialisierten Hämatopathologen (Anschriften siehe 11.4) gestellt bzw. referenzpathologisch bestätigt sein. Diese Voraussetzung dient der Qualitätssicherung in der Versorgung des Patienten.
- das Einverständnis des Patienten zur Weitergabe seiner Daten. Daher dürfen bei psychischen Erkrankungen keine Zweifel an der Geschäfts- oder Einsichtsfähigkeit bestehen.
- ein Alter der Patienten ≥ 18 Jahre
Die Aufnahme erfolgt unabhängig von dem klinischen Stadium der Erkrankung (lokalisiert versus fortgeschritten) oder von dem beabsichtigten Therapiekonzept des behandelnden Arztes. Diesbezüglich erfolgt keine Intervention im Rahmen des Registers.
Zur Erweiterung des Erfahrungsrahmens sollen auch Patienten aufgenommen werden,
- die in einer Therapiestudie (allerdings bei Einschluss keine aktive Studientherapie des FL) behandelt werden. Dazu reicht bei Einwilligung des Patienten zur Registerteilnahme die Kopie der primären Studiendokumentation,
- mit einem Rezidiv eines MZoL oder FL nach Behandlung vor Aktivierung des Registers. Das gilt auch, wenn im Rezidiv ein Übergang in ein aggressives Lymphom aufgetreten ist.
- die sich bei Aktivierung des Registers in einem „watch & wait“-Status befinden

Ausschlusskriterien

Aus den zuvor genannten Punkten ergeben sich folgende Ausschlusskriterien:

- Alter des Patienten < 18 Jahre
- fehlendes Einverständnis des Patienten zur Weitergabe seiner Daten
- mangelnde Geschäfts- oder Einsichtsfähigkeit
- bei Einschluss aktive Therapie des FL im Rahmen einer klinischen Studie

Alle übrigen Fälle können also in das Register aufgenommen werden.

Wurde die histologische Diagnose eines FL nicht durch einen Referenzpathologen bestätigt, wird der gemeldete Patient nicht aufgenommen bzw. wieder aus dem Register gestrichen.

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

- nein
- teilweise
- ja
- Source Data Verification
- Registermonitoring durch externe Audits
- Registermonitoring durch interne Audits

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

Eine Überprüfung auf Richtigkeit mittels SDV wird für die erhobenen Diagnosen durchgeführt. Die Berichte des Pathologen müssen im Original an das Zentrum geschickt werden.

Weitere Qualitätsprüfungen:

Auf Basis der TMF Leitlinie zum „adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern“ wurde ein Katalog an Qualitätsindikatoren ermittelt, der auf das Register zur Bestimmung der Datenqualität angewandt werden kann. Der Katalog beinhaltet im Moment 16 verschiedenen Qualitätsindikatoren. Eine sukzessive Umsetzung dieser (oder einer weiteren Auswahl davon) QIs ist geplant.

Folgende QIs wurden ermittelt – Prüfung auf Vollständigkeit

TMF-1014: Fehlende Werte bei mandatorischen Datenelementen

Ermittlung der Vollständigkeit der Dateneingabe für 9 definierte Datenfelder, die die Diagnose und den Schweregrad der Erkrankung beschreiben (Grading, Ann-Arbor Klassifikation, B-Symptomatik, Befall Milz, Befall Leber, Histologie extranodaler Befall (j/n), Lymphknotenstatus erhoben (j/n), FLIPI, ECOG).

TMF-1034: Vorzeitig aus dem Register ausscheidende Beobachtungseinheiten

Ermittlung der Qualität einer lückenlosen Dokumentation von Follow-up Visiten. Es sollte einmal im Kalenderjahr eine Follow-up Dokumentation erfolgen.

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Folgende QIs wurden ermittelt:

TMF-1014: Fehlende Werte bei mandatorischen Datenelementen

Ermittlung der Vollständigkeit der Dateneingabe für 9 definierte Datenfelder, die die Diagnose und den Schweregrad der Erkrankung beschreiben (Grading, Ann-Arbor Klassifikation, B-Symptomatik, Befall Milz, Befall Leber, Histologie extranodaler Befall (j/n), Lymphknotenstatus erhoben (j/n), FLIPI, ECOG).

Die Datenqualität (Vollständigkeit) ist für diese Eingabefelder für die prospektiv erfassten Patienten SEHR GUT.

QI Ermittlung TMF 1014 - Diagnostik prospektiv											
		BAS_	HISTO_	SPLENO	HEPATO	GRADING	ANNARBOR	LYMPH	BEURT_		
		BSYMP	EXTRANODAL	MEGALIE	MEGALIE	_STR	_STR	STATUS_YN	FLIPI	ECOG	Summe
N	Gültig	562	573	556	550	559	523	564	486	496	4869
	Fehlend	11	0	17	23	14	50	9	87	77	288
	QI TMF 1014	0,02	0,00	0,03	0,04	0,03	0,10	0,02	0,18	0,16	0,06
Anzahl fehlender Werte bei mandatorischen Datenelementen / Anzahl überprüfter Werte bei mandatorischen Datenelementen											

TMF-1034: Vorzeitig aus dem Register ausscheidende Beobachtungseinheiten

Ermittlung der Qualität einer lückenlosen Dokumentation von Follow-up Visiten. Es sollte einmal im Kalenderjahr eine Follow-up Dokumentation erfolgen.

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attributierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Die Daten werden im eCRF-System LibreClinica, eine open Source Datacapture Anwendung, erfasst. Dieses System verfügt über eine Audittrail-Funktionalität. Es kann für jeden eingetragenen Patienten ein Auditlog erstellt werden, das für jedes angelegte und ausgefüllte eCRF die Informationen der Transaktionen protokolliert. User und Datum/Zeit des Servers zu

- Subjekt wurde angelegt
- Anlegen der Studienevents
- Beginn der Dateneingabe
- Ende der Dateneingabe
- Wert für jedes Eingabefeld

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

nein ja

Ein Qualitätsmanagementsystem ist im Aufbau. Der Katalog der zu überprüfenden QIs wird in dieses System eingebettet werden. (Siehe Anlage 3_Fragebogen Frage 34_Anlage_Katalog_QIs)

- Beschreibung der Vorgehensweise bei der Validierung der Dateneingabe (Query-Erstellungen)
- Festlegung auf eine sinnvolle Menge an QIs
- Definition der Zeitpunkt der Durchführung
- Beschreibung weiterer Qualitätssichernder Maßnahmen
- Zukünftige 100% Validierung von ausgewählten 10% aller Patienten durch pseudonymisierte Patientenunterlagen.

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

- Prozessänderungen: Amendment zum Protokoll
- eCRF-Anpassungen: Dokumentation der Änderungen (Change-Management)

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Das Register ist ein akademisches Register, das am Universitätsklinikum Ulm und dem Institut für Experimentelle Tumorforschung lokalisiert ist. Das Register ist von der Struktur ein „All Comer“ Register mit Erfassung aller Patienten mit follikulärem Lymphom in Deutschland. Das Register wird akademisch geführt, alle erzielten Daten sind ausschließlich Eigentum des Univ. – Klinikums Ulm. Zudem ist das Register Mitglied des konsortialen GLA-Registers und unterliegt damit den gleichen Qualitätskriterien hinsichtlich wissenschaftlicher Unabhängigkeit wie das Gesamtregister (siehe dort).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

- nein ja unklar

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

- nein ja

Das Register ist Teil des GLA-R und wird organisatorisch in das GLA-R eingebettet und damit über ein Leitungsgremium verfügen (s. Protokoll GLA-R)

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

- nein ja unter folgenden

Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
 in Form von Auswertungen aktueller Daten
 Sonstiges (bitte kurz erläutern):

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

a) Innerhalb von ca. 2-3 Monaten

b) Innerhalb von ca. entfällt Monaten

44. 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):

- Ausschließliche Erhebungszeitpunkterweiterungen sind technisch schnell umsetzbar
- Erweiterungen die eCRFs betreffend benötigen ein entsprechendes Verfahren und sind zeitaufwendiger aber gut realisierbar.

und mit folgender Frist: 3 Monate

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

nein

ja

unter folgenden

Voraussetzungen:

Die Etablierung von Record linkages wird perspektivisch zentral über das GLA-R angestrebt

Falls ja:

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

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

nein

ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

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

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Ein intensiver Kontakt mit den Zentren und eine jährliche Kontaktaufnahme mit den Zentren gewährleistet eine kontinuierliche Dokumentation im Register. Zur Verbesserung und Aufrechterhaltung dieser Qualität werden unterstützend QS-Maßnahme zur strukturierte Nachverfolgung der Follow-up Dokumentation etabliert. Die Qualität der Follow-up Dokumentation wird in Form eines QIs gemessen.

Die Bewertung der Betrachtung des ausgewählten Kollektivs hat folgendes ergeben: Für 96% aller Patienten des ausgewählten Kollektivs liegen aktuelle Follow-up Informationen vor.

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Ein intensiver Kontakt mit den Zentren und eine ausführliche Validierung der übermittelten Diagnoseinformation gewährleistet eine hohe Datenqualität in den Bereichen der Diagnosedokumentation. Um diese Qualität auch auf andere Bereiche des Datenbestands ausdehnen zu können, werden qualitätssichernde Maßnahmen etabliert, die dabei helfen die Datenqualität zu messen und notwendige Maßnahmen zu ergreifen. Zum Beispiel: Ermittlung der Vollständigkeit der Daten von definierten Datenmengen als Kenngröße (Qualitätsindikator).

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

DIAGNOSE Daten

Ein intensiver Kontakt mit den Zentren und eine ausführliche Validierung der übermittelten Diagnoseinformation gewährleistet die Richtigkeit dieser erhobenen Informationen.

Für die erhobenen Diagnosedaten ist die Richtigkeit der für die prospektiv erfassten Patienten **SEHR GUT**. Der Qualitätsindikator kann diese Qualität sichtbar und nachprüfbar machen.

QI Ermittlung TMF 1014 - Diagnostik prospektiv											
		BAS_ BSYMP	HISTO_ EXTRANODAL _YN	SPLENO MEGALIE	HEPATO MEGALIE	GRADING _STR	ANNARBOR _STR	LYMPH STATUS_YN	BEURT_ FLIPI	ECOG	Summe
N	Gültig	562	573	556	550	559	523	564	486	496	4869
	Fehlend	11	0	17	23	14	50	9	87	77	288
QI TMF 1014		0,02	0,00	0,03	0,04	0,03	0,10	0,02	0,18	0,16	0,06
Anzahl fehlender Werte bei mandatorischen Datenelementen / Anzahl überprüfter Werte bei mandatorischen Datenelementen											

. Mit einer Nachdokumentation und Validierung der Eingaben kann für das Kollektiv der Qualitätsstand somit auch auf den Stand **SEHR GUT** gebracht werden.

Andere Datenbereiche:

Im FL-Register sind keine weiteren SDV-Maßnahmen etabliert.

Das Aufsetzen von QS-Maßnahmen in Form von QI Kenngrößen stehen in der Planung. Diese können zur Überprüfung und dem Sichtbarmachen von Datenqualität beitragen. Folgende Plausibilitätsprüfungen können implementiert werden:

Eine Überprüfung auf Plausibilität und Vollständigkeit kann umfangreicher vorgenommen werden:

- Therapien
chronologischer Verlauf der erfassten Therapien ist plausibel, die Datenqualität ist GUT.
- Die dokumentierte Follow-up Information ist hinsichtlich der Vollständigkeit für das betrachtete Kollektiv SEHR GUT

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die Patienten des betrachteten Kollektivs wurden gleichmäßig rekrutiert, die Verteilung der Zentren geographisch ist repräsentativ, die Aufteilung der Zentren in universitäre KH, kommunale KH und Praxen ist repräsentativ.

Siehe Anlage 5_Fragebogen_Anlage_Kollektivbeschreibung

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Es besteht kein konkretes Verfahren. Das Register ist jedoch als ein ALL COMER Register angelegt, somit liegt eine repräsentative geographische Verteilung und eine repräsentative Verteilung in Bezug auf Versorgungseinheiten vor. (siehe Frage 56). Die Dokumentationsgelder sind modulartig aufgebaut, so dass die Dokumentation aller Patienten unabhängig vom Status (Erstdiagnose versus spätere Therapierichtlinie) für die Zentren attraktiv ist und dem Dokumentationsaufwand entspricht.

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

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Grundsätzlich nicht, jedoch ist eine Doppel- – oder Mehrfachregistrierung sehr unwahrscheinlich. Mit der Etablierung der Vertrauensstelle der GLA, ist ein aktives Doublettenmanagement möglich.

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

- Im System kann sich der Anwender mit entsprechenden Rechten auf Ebene eines ausgewählten Zentrums begeben und sieht dann nur noch die dort verwalteten Patienten anschauen (Change Site).
- Im exportierten Datenbestand in einem proprietären Datenmodell ist ein Filtern der Daten nach dem Zentrum möglich durch entsprechende Algorithmen möglich.

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

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

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

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

nein ja

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

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom sind insgesamt dokumentiert?

- 1160 Patienten im Register angelegt
- 1080 Patienten sind mit mindestens einer Therapie dokumentiert
- 846 Patienten haben ein dokumentiertes Therapieergebnis

b) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (ohne Grad 3b, interessierende Patientenpopulation) sind dokumentiert?

48 Patienten sind dokumentiert

c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit CAR-T Zellen erhalten haben, sind dokumentiert?

7 der Patienten im gewünschten Kollektiv haben eine CAR-T-Zell Therapie erhalten

d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit bispezifischen Antikörpern erhalten haben, sind dokumentiert?

2 der Patienten haben eine bispezifische Antikörper Therapie erhalten.

e) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

Strahlentherapie:	31 Patienten
Chemotherapie:	10 Patienten
Immunchemotherapie:	39 Patienten
Immun-Antikörpertherapie:	12 Patienten

(ein Patient kann mehrere Therapien erhalten haben. Summe der Therapien > Anzahl Patienten).

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut ausreichend ungenügend

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

Zentren:

In unserem Register rekrutieren 78 verschiedene Zentren.

Die Patienten des Kollektivs (n=48) stammen aus 19 verschiedenen Zentren. Das Kollektiv ist multizentrisch vertreten.

Praxen:

Im FL-Register sind die Versorgungsebenen der 78 Zentren wie folgt vertreten:

37 Kliniken (47.4%), 33 Praxen (42.3%), 8 Unikliniken (10.3%)

Für das Patientenkollektiv (n=48) sind folgende Versorgungsebenen der 19 Zentren vertreten:

6 Kliniken (31.6%), 10 Praxen (52.6%) , 3 Unikliniken (15.8%)

Das Patientenkollektiv repräsentiert die Zentren und Versorgungsebene sehr gut.

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

Im eCRF Beurteilung wird erfasst, ob der Patient therapiebedürftig ist oder nicht (JA/NEIN). Es wird die Therapiebedürftigkeit mit Datum dokumentiert. Dabei wird jedoch nicht angegeben, welche Therapie gewählt werden soll. Die Art der Therapie geht aus dem Register erst mit dem Eintrag der Therapiedurchführung (Start Therapie) hervor.

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

nein ja

Die Therapieentscheidung selbst wird nicht dokumentiert. Es wird nur die tatsächlich durchgeführte Therapie dokumentiert. (siehe Antwort Frage 57).

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

s. 55

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

nein

ja

unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Pan-FL-Register, breite Teilnahme von Praxen und Zentren, alle Therapielinien.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Odronextamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien. Follikuläre Lymphome vom Grad 3b (nach aktueller WHO-Klassifikation follikuläre großzellige B-Zell-Lymphome) sind nicht vom vorliegenden Konzept umfasst. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Odronextamab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation auch in Hinblick auf die Therapielinie und den Grad des folliculären Lymphoms (Grad 1-3a), unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein ja

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

2. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes folliculäres Lymphom?
b) für ein refraktäres folliculäres Lymphom?

Für die Dokumentation werden den Zentren keine Vorgaben gemacht, der Krankheitsverlauf wird mit allen Details dokumentiert.

Für Analysen werden die gewünschten Kriterien verwendet, z.B. als rezidiert gilt ein FL, wenn der Progress mehr als 6 Monate nach dem Ende der letzten Therapie auftritt, als refraktär gilt, wenn der Progress weniger als 6 Monate nach dem Ende der letzten Therapie und unter der Therapie auftritt.

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

nein ja, geplant ab 2024

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

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

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des folliculären Lymphoms bereits erhalten haben? Und geht aus diesen Angaben die Therapielinie hervor?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Erfasst werden alle verabreichten Medikamente zur Therapie des FL mit Datum der ersten und letzten Applikation, Dosis, Applikationstage pro Zyklus, Anzahl Zyklen, Zykluslänge.

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

nein ja

Es werden Entscheidungsfaktoren für jede Therapie(linie) aus dem vordefinierten Katalog von möglichen Gründen abgefragt sowie der Grund für das Ende der jeweiligen Therapie(linie), z.B. Progression oder Toxizität. Daraus ist ableitbar, ob eine Therapie wegen Toxizität gewechselt wurde oder geplant beendet wurde und nach Progress eine neue Therapie begonnen. Der Fragekatalog für Entscheidungsfaktoren ist auf weitere/andere Faktoren anpassbar.

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

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

Es werden aktuell alle Begleiterkrankungen bei Therapiebeginn sowie ausgewählte Supportivtherapien erfasst.

Prinzipiell könnten alle Begleitmedikationen für alle Begleiterkrankungen dokumentiert werden. Der eCRF-Baustein ist vorhanden. Das eCRF ist modular und flexibel ergänzbar.

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

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

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

Es werden aktuell alle Befunde der Zytogenetik bei Therapiebeginn sowie im Verlauf erfasst. Erfasst wird der Name des Markers, ob eine Aberration nachweisbar ist sowie das Datum der Probenentnahme.

Prinzipiell könnten weitere Details erfasst werden.

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

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

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

Es werden eine Reihe von Labordaten bei Therapiebeginn sowie zu Beginn jeder neuen Therapielinie erfasst. Erfasst wird pro Wert das Messergebnis entweder kategoriell oder als Absolutwert. Erfasst werden z.B. Blutbild, Leberwerte, Nierenwerte, LDH, Serum Igs. Prinzipiell könnten weitere Labordaten bzw. -details erfasst werden.

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

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

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

Erfasst wird (neben der bereits oben erwähnten Zytogenetik) der Grad des FLs erfasst. Prinzipiell könnten weitere Daten bzw. -details erfasst werden.

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

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

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

Erfasst wird z.B. die Organbeteiligungen (befallene Lymphknotenareale und Regionen), extranodaler Befall und Bulky Disease. Prinzipiell könnten weitere Daten bzw. -details erfasst werden.

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

- nein ja noch nicht, aber geplant ab 2024

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

Daten zur Symptomatik werden mit dem EORTC QLQ-C30 und dem indolente-NHL-spezifischen Modul EORTC QLQ-NHL-LG20 erfasst. Bei Einschluss ins Register (Beginn der

aktuellen Therapielinie) sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate. Der Zeitraum kann verlängert werden.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 2024

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

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst werden. Bei Einschluss ins Register (Beginn der aktuellen Therapielinie) sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate. Der Zeitraum kann verlängert werden.

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Unerwünschte Ereignisse (UE) bzw. Nebenwirkungen werden für ausgewählte Medikamente erfasst. Prinzipiell könnten im eCRF alle unerwünschten Ereignisse z.B. der interessierenden Patientenpopulation erfasst werden, wenn der Dokumentationsaufwand für die Zentren finanziert ist.

Das UE-Erfassungsformular orientiert sich am BfArM-Meldebogen für Nebenwirkungen und den dort abgebildeten Inhalten (u.a. Eventname, Datum, CTC-Grad, Medikamente mit Start-, letzter Applikation vor Ereignis, letzter Dosis vor Ereignis, vermuteter Kausalzusammenhang, Schwerwiegend-Kriterien, Informationen zur Behandlung des Events etc).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

Die Ereignisse werden durch die Zentren als Freitext dokumentiert und bei Bedarf durch den Betreiber des Registers nach MedDRA-Terminologie kodiert.

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

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

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

Es wird erfasst, wann (exaktes Datum) eine Verlaufskontrolle (per Labor, klinischer Untersuchung oder Bildgebung), sowie wann eine Knochenmarksbiopsie (exaktes Datum) stattfand. Außerdem werden Gewicht und ECOG Performance Status zu Beginn jeder Therapielinie erfasst.

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

- nein
 teilweise
 ja:
 exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
 exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
 exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
 exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

Es werden erfasst:

Patientendaten: Geburtsjahr, Todesdatum Datum der Einwilligung, letzter Patientenkontakt falls Dokumentation vor dem Tod beendet wird – jeweils exaktes Datum

Erkrankungsdaten: Erstdiagnose, Progression der Erkrankung sowie bestes Ansprechen pro Therapielinie, Spezifische Ereignisse: Infektionen

Untersuchungsdaten: Knochenmarksbiopsien, Verlaufskontrolle(n) – jeweils exaktes Datum

Behandlungsdaten: pro Medikation erste und letzte Applikation, Radiotherapien Beginn und Enddatum, ausgewählte Supportivtherapien (s.o.), Operationen – jeweils exaktes Datum

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

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Es werden Wirkstoff, exaktes Beginn- und Enddatum sowie Dosis von osteoprotektiven Therapien, Medikamenten zur Thromboseprophylaxe und zur Infektionsprophylaxe erfasst sowie die Häufigkeit von Immunglobuline-Gaben.

Weitere Begleitmedikationen inkl. Details können prinzipiell ergänzt werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja

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

Es werden die Komorbiditäten des Charlson-Comorbidity-Index explizit erfasst. Alle weiteren Begleiterkrankungen werden als Freitext dokumentiert.

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

Nach Registrierung zu Beginn der Therapie werden im weiteren Krankheitsverlauf alle systemischen medikamentösen Therapien mit den o.g. Details erfasst (Details zu den Medikamenten sowie Charakteristika bei Therapiebeginn), der Erfolg der Therapien (Bestes Ansprechen), Datum der Rezidive, weitere Therapien (Strahlentherapien, Operationen, Supportivtherapien s.o., spezifische Ereignisse s.o.) sowie (ab 2024) PRO/QoL (s.o.).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Die Dokumentation ist fortlaufend, das eCRF kann zu jeder Zeit aktualisiert werden. Zur interessierenden Patientenpopulation werden bei Registrierung alle Informationen zur Erstdiagnose und anschließend Patienten- und klinische Charakteristika zu Beginn jeder

neuen Therapie(linie), sowie alle Details zur systemischen Therapie und die o.g. Details im Verlauf kontinuierlich (bei jeder Änderung) erfasst. Sollte sich nichts an Therapie und Krankheitsverlauf verändern, bestätigen die Zentren dies alle 3 Monate mit Datum und Angabe zur letzten Verlaufskontrolle/Patientenkontakt/Krankheitszustand.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Ja und nein. Einige der Daten können über die Datumsangaben einem spezifischen Zeitpunkt zugeordnet werden. Aufgrund der longitudinalen Beobachtung und Datenerhebung können die Zeitpunkte unterschiedlich sein, z.B. wenn die Lebensqualitätsbefragung (fixe Zeitpunkte) zu einem anderen Zeitpunkt stattfand als die Verlaufskontrolle (Rezidivdatum). Es ist über die Datumsangaben jedoch möglich, denjenigen Fragebogen zur Morbidität und Lebensqualität zu identifizieren, der am dichtesten am Rezidivdatum lag.

Mortalität: Das Todesdatum wird einmalig erfasst, bei lebenden Patienten wird das Datum der letzten Verlaufskontrolle halbjährlich aktualisiert.

Morbidität: Das Datum der Krankheitsprogression/des Rezidivs kann fortlaufend dokumentiert werden, sobald es auftritt. Daten zu Symptomen werden über die o.g. PRO-Instrumente alle 3 Monate in den ersten 12 Monaten erfasst, der Zeitraum wäre verlängerbar.

Lebensqualität: Daten zur Lebensqualität werden über die o.g. PRO-Instrumente alle 3 Monate in den ersten 12 Monaten erfasst, der Zeitraum wäre verlängerbar.

Nebenwirkungen: sofern erfasst, werden sie kontinuierlich dokumentiert, d.h. die Ereignisse könnten dem Befragungszeitpunkt zu Symptomen und QoL über die PRO-Instrumente zugeordnet werden.

Laborwerte: Laborwerte werden zu Beginn jeder Therapielinie erfasst. Eine fortlaufende Erfassung von Laborwerten für die Therapielinie der interessierenden Patientenpopulation wäre implementierbar.

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

RUBIN (vormals Tumorregister Lymphatische Neoplasien) rekrutiert und beobachtet seit 2009 Patienten und Patientinnen mit Non-Hodgkin Lymphomen. Daten zur interessierenden

Patientenpopulation (ab Zulassung Odronextamab) werden ab 2024 (geplante Weiterbeobachtung und Neu-Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit FL) erfasst werden. Die Beobachtung aller bereits rekrutierten Patientinnen und Patienten wird fortgesetzt, aktuell bis mindestens Ende 2031 geplant.

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

Es werden Patienten- und Krankheitscharakteristika erfasst (z.B. Geschlecht, Alter, Versicherungsstatus, Komorbiditäten, Krankheitsstadium bei Diagnose, Laborparameter pro Therapielinie, Art der Vortherapien, Dauer der Vortherapien, Zeitpunkt seit Erstdiagnose bzw. seit Therapiebeginn etc.).

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

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

Die aktuell in RUBIN erfassten Patienten- und Krankheitscharakteristika wurden aufgrund von Literaturrecherche (z.B. die in den zum Startzeitpunkt veröffentlichten Phase III Zulassungsstudien in der Indikation beschriebenen Charakteristika sowie publizierten prognostischen Faktoren, z.B. FLIPI/FLIPI2 Score) sowie dem beratenden Expertengremium (Steeringboard) bestimmt. Im Fokus standen Charakteristika, die zum einen als prädiktiv oder prognostisch relevant beschrieben waren, zum anderen zur Beschreibung des Kollektivs in anderen Registern bzw. Zulassungsstudien verwendet wurden.

RUBIN ist als Register grundsätzlich so angelegt, dass für spezifische Registerstudien, z.B. einen Therapievergleich, bei Bedarf noch nicht erfasste Confounder kurzfristig im eCRF ergänzt, für die unter Beobachtung stehenden Patienten prospektiv sowie für die bereits erfassten Patienten retrospektiv zu erheben.

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

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

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

In der Regel übernehmen ausgebildete Dokumentarinnen/Dokumentare die Datenerfassung, teilweise werden die Daten von Ärztinnen/Ärzten selbst eingegeben.

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

- nein ja (auf Anfrage erhältlich)
 ja, als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

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

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
 ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- nein ja

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

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Allen teilnehmenden Zentren wird bei Beginn der Teilnahme am Register ein Schulungs-Webinar zur Datenerfassung in diesem Projekt angeboten. Diese Schulungen können bei Wechsel des Zentrenpersonals wiederholt werden.

Zusätzlich werden zu spezifischen Aspekten der Datenerfassung (z.B. Dokumentation von Laborwerten oder zur Zytogenetik) regelmäßige virtuelle Schulungen angeboten.

Über eine Telefonhotline können Fragen zur Dokumentation an allen Werktagen mit der verantwortlichen Projektleitung des Registerbetreibers besprochen werden.

Außerdem wird gezielt auf Zentren zugegangen, sofern im Rahmen des zentralen Datamanagements Schulungsbedarf zur Datenerfassung erkannt wird (Zentren mit vielen missings bzw. vielen unplausiblen Dateneinträgen).

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der interessierenden Patientenpopulation in das Register?

nein ja

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

Einschlusskriterien:

- Schriftliche Einwilligungserklärung
- Patienten mit bestätigtem Non-Hodgkin-Lymphom
- Start der aktuellen Therapielinie vor oder innerhalb von 8 Wochen nach Einwilligung
- Bei Teilnahme am PRO-Projekt muss die Einwilligung vor oder am Tag des Therapiebeginns erfolgen

Ausschlusskriterien:

- (noch) keine systemische Therapie (watch and wait)
- Bei Einschluss Teilnahme an einer klinischen Prüfung (Behandlung außerhalb der klinischen Routine)

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

nein
 teilweise

ja

- Source Data Verification
- Registermonitoring durch externe Audits
- Registermonitoring durch interne Audits

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

- Im eCRF sind automatisierte Vollständigkeits- und Plausibilitätschecks implementiert, die dem dokumentierenden Zentrum in Echtzeit Rückmeldung zur Datenqualität geben
- zentrales Datamanagement: alle Daten werden kontinuierlich auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und bei Korrekturbedarf über Queries an die Zentren zurückgemeldet
- Besuche im Zentrum durch on-site Monitore: Überprüfung aller Einwilligungserklärungen, Source Data Verification von Stichproben an Patienten und Daten
- Interne Selbstinspektionen (Audits): Überprüfung der Prozessabläufe, ihrer Durchführung, Dokumentation und der Ergebnisqualität durch das interne Qualitätsmanagement
- Externe Audits: Überprüfung der Prozessabläufe, ihrer Durchführung, Dokumentation und der Ergebnisqualität durch das Qualitätsmanagement der finanziell unterstützenden Pharmaunternehmen

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

Das Projekt wird entsprechend der festgelegten Pläne (z.B. Projektplan, Analyseplan, Monitoringplan) durchgeführt. Die Vollständigkeit der Daten ist hoch (Anteil missing data gering), Plausibilität der Daten sehr gut (Anteil offener Queries gering). Die Echtheit aller registrierten Patientinnen und Patienten (=Vorliegen von Einwilligungserklärungen) wurde bestätigt. Die Korrektheit der dokumentierten Daten (source data verification) wurde bestätigt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Im eCRF ist ein Audit Trail implementiert, so dass alle Datentransaktionen nachvollziehbar sind.

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

nein ja

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Die zum Projekt gehörenden Pläne (z.B. Projektplan, Analyseplan, Monitoringplan) werden bei Änderungen von Prozessen oder Definitionen aktualisiert.

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Design, Durchführung und Analysen erfolgen durch den Registerbetreiber unter Beratung des akademischen Steeringboards. Der Projektplan ist veröffentlicht.

Der Registerbetreiber ist ein privates Forschungsinstitut, das keine finanziellen Interessen im Bereich DLBCL verfolgt. Finanziert wird das Projekt mit Unterstützung durch befristete Grants aus der pharmazeutischen Industrie. Die Industrie hat vertraglich vereinbart keinen Einfluss auf das Design des Registers, die Datenerhebungen oder die grundsätzliche Entscheidung zu Analysen und Publikationen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja unklar

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

nein ja

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
- in Form von Auswertungen aktueller Daten
- Sonstiges (bitte kurz erläutern): Individualdatensätze werden aus Vertraulichkeitsgründen nicht nach extern gegeben. Für vergleichende Studien im Rahmen von regulatorischen Zwecken wie anwendungsbegleitende Datenerhebungen oder Nutzenbewertungen wurde ein Prozess entwickelt, der die Nutzung anonymisierter Individualdatensätze zu diesem Zweck erlaubt.

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

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

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

- nein
- ja
- ja, unter bestimmten

Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

und mit folgender Frist: 3-6 Monate

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

- nein
- ja
- unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

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

Für den Zweck von vergleichenden Therapiestudien sollten alle notwendigen Daten im Register verfügbar sein und kein Record Linkage notwendig sein.

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

- nein
- ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

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

In den meisten aktuell laufenden Register-Projekten wird (bei Zustimmung der Patientinnen und Patienten) die Krankenkassen-Nummer erfasst, um Record Linkage zu ermöglichen. Es liegen noch keine Erfahrungen in der praktischen Umsetzung (Linkage von zwei Datenbanken) vor.

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Der Anteil Patienten, deren Beobachtungen wegen Lost-to-Follow-Up vorzeitig abgeschlossen wurde, liegt bei weniger als 15%.

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Sofern die Daten in der Krankenakte notiert sind, d.h. z.B. entsprechende Laborparameter auch getestet wurden, sind sie im Register auch dokumentiert.

Beispiele: der Anteil missing data bei Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht), Komorbiditäten, Systemtherapie (Medikation, Beginn- /Enddatum) liegt aktuell unter 5%, inklusive Patientinnen und Patienten, die erst vor kurzem im System angelegt wurden und deren Dokumentation noch vervollständigt wird.

Parameter, die vom Arzt/von der Ärztin für das Register notiert werden müssen, da sie nicht routinemäßig in der Krankenakte notiert werden, sind ebenfalls sehr vollständig dokumentiert. Beispiele: der ECOG Performance Status bei Therapiebeginn ist derzeit für über 80% der Patientinnen und Patienten dokumentiert.

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Das unter Punkt 34 beschriebene System zur Prüfung der Daten sorgt für eine hohe Plausibilität. Neben dem zentralen Datamanagement wird die

Plausibilität auch im Rahmen der jährlichen Zwischenauswertungen evaluiert. Der Anteil unplausibler Daten (Queries gestellt, noch nicht vom Zentrum gelöst) ist sehr gering.

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Die Aktivitäten des zentralen Datenmanagements (Anzahl gestellter Queries, Aktivität der Zentren beim Beantworten der Queries) sind über die Jahre vergleichbar.

Es werden jährliche Zwischenauswertungen der zentralen Daten (demographische und klinische Charakteristika, Behandlung, Outcome) durchgeführt und es wurden keine Veränderungen in der Daten- bzw. Ergebnisqualität im Jahresverlauf beobachtet.

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

- Teilnahme von derzeit 133 Zentren aller behandelnder Sektoren (niedergelassene Hämatologen, kommunale Kliniken, Universitätskliniken) aus ganz Deutschland
- Wenige Einschlusskriterien
- Prospektive Dokumentation
- Aufforderung an die Zentren, alle geeigneten Patientinnen und Patienten auf die Teilnahme anzusprechen
- Indirekt: Abgleich der Patientencharakteristika mit anderen publizierten Datenquellen zur Identifikation von potentieller Selektion (z.B. Alter, Geschlechterverteilung, Stadium bei Diagnose)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

- Registriert werden Patientinnen und Patienten durch das Zentrum, das die Systemtherapie beginnt
- Innerhalb des Zentrums wird durch das Projektmanagement des Registerbetreibers nachgefragt, falls Patientinnen oder Patienten mit identischem Geburtsjahr, Geschlecht und Einwilligungsdatum registriert werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten: Jedes Zentrum hat eine Identifikationsnummer, so dass alle Variablen nach Zentrum betrachtet (gefiltert) werden können. Darüber hinaus werden im Projekt- und Datenmanagement vorspezifische Reports zur Datenqualität nach Zentrum benutzt (z.B. spezifische Queries pro Zentrum).

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

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

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

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

nein ja

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

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

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

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

Stand 15.03.2024 sind 604 Patientinnen und Patienten dokumentiert, die Rekrutierung wird fortgesetzt.

- b) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (ohne Grad 3b, interessierende Patientenpopulation) sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 sind 112 Patientinnen und Patienten dokumentiert, die Rekrutierung neuer Patientinnen und Patienten sowie Beobachtung der bereits rekrutierten Patientinnen und Patienten wird fortgesetzt, d.h. die Fallzahl steigen.

- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit CAR-T Zellen erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 – keine

- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit bispezifischen Antikörpern erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 – keine (Beobachtungszeit bis 2021)

- e) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 15.03.2024 – 112 Patientinnen und Patienten

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut ausreichend ungenügend

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

133 Zentren nahmen am Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) teil und 88 Zentren (Kliniken und Praxen) sind bereits im Rahmen von RUBIN aktiv. Weitere Zentren könnten jederzeit am Projekt teilnehmen.

Die absolute Anzahl Kliniken und Praxen, die Patienten und Patientinnen mit Follikulärem Lymphom systemtherapeutisch in Deutschland behandeln, ist unseres Wissens nicht publiziert. Von den laut Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen ca. 400 Praxen in Deutschland nahm ca. 30% am TLN-Register teil.

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

Grundlage für die Dokumentation sind Krankenakte und Arztbriefe. Aus dieser ist das Beginndatum der jeweiligen Therapie(linie) dokumentierbar. Ein Datum, an dem sich ein Arzt/eine Ärztin für eine Therapie entscheidet – die dann wenig später beginnt – wird unseres Wissens selten in der Krankenakte festgehalten. Wir würden das Datum des Beginns der Therapie(linie) als Surrogat vorschlagen. Alternativ könnte das Datum des Tumorboards, sofern der Fall dort besprochen wurde, als Surrogat erfasst werden.

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

nein ja

Ja. Zum Datum der Therapieentscheidung s. Frage 57.

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Grundsätzlich: Es nimmt eine Stichprobe der Behandlerinnen und Behandler in Deutschland am Register teil (s. Frage 56) und rekrutiert eine Stichprobe der Patientinnen und Patienten am Zentrum (s. Frage 33+50). Es können insgesamt ca. 5% der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr rekrutiert werden.

Prinzipiell kann die Vollzähligkeit durch Teilnahme weiterer Zentren erhöht werden.

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

nein ja unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Grundsätzlich gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse zur Systemtherapie des Follikulären Lymphoms aus dem Register repräsentativ für die Behandlungsrealität in Deutschland sind, aufgrund der unter Punkt 50 und 56 erläuterten Maßnahmen und aktuellen Daten.

Ein Vergleich zentraler Charakteristika (z.B. Alter, Geschlecht) mit anderen publizierten Datenquellen zeigt keine Hinweise auf eine Selektion der Patientinnen und Patienten.

Sobald die interessierende Patientenpopulation im Register eine angemessene Fallzahl erreicht hat, gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse repräsentativ für die Patientinnen und Patienten sowie deren Behandlung in Deutschland sind.



Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-018 Odronextamab

Stand: März 2024

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

**Odronextamab
[rezidiertes/refraktäres folliculäres Lymphom]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und folliculärer Lymphome Grad 3B.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Strahlentherapie - Allogene und autologe Stammzelltransplantation
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023) - Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) - Tisagenlecleucel (Beschluss vom 01. Dezember 2022) - Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022) - Obinutuzumab (Beschluss vom 04.11.2021) - Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28.10.2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

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

**Odronextamab
[rezidiertes/refraktäres folliculäres Lymphom]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Odronextamab N.N. Ordspono	Geplante Indikation: Ordspono wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären folliculären Lymphoms (FL) nach zwei und mehr systemischen Behandlungslinien.
Antineoplastische Arzneimittel	
Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Carmustin L01AD01	Als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff):

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Carmustin Obvius	- Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 generisch	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Das Arzneimittel ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: <ul style="list-style-type: none"> - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> - Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: <ul style="list-style-type: none"> - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01AA07 Ixoten	angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Glucocorticoide

Dexamethason H02AB02 generisch	Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das folliculäre Lymphom:

PI3K-Inhibitoren

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Idelalisib L01EM01 Zydelig	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Duvelisib L01EM04 Copiktra	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> - follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon-A ¹	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
Immunmodulatoren	
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Follikuläres Lymphom Revlimid in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad 1 – 3a).
Monoklonale Antikörper	
Mosunetuzumab L01FX24 Lunsumio	Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben
Obinutuzumab L01FA03 Gazyvaro	Follikuläres Lymphom (FL) Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.
Rituximab L01FA01	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL):

¹ Außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

MabThera	- MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.
----------	---

Radiotherapeutika

Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin ¹	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.
---	---

CAR-T-Zellen

Tisagenlecleucel L01XL04 Kymriah	Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktären follikulärem B-Zell-Lymphom der Grade 1 bis 3a nach zwei oder mehr Vortherapien.
Axicabtagen-Ciloleucel L01XL03 Yescarta	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitoren

Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa	Brukina wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.
-------------------------------------	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-018 Odronextamab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 31. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 Cochrane Reviews.....	7
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	43
Referenzen	46

Abkürzungsverzeichnis

AE	Unerwünschtes Ereignis
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CCO	Cancer Care Ontario
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMA	Canadian Medical Association
CMV	Cytomegalovirus
CR	Komplette Remission
CRu	Komplette Remission, unbestätigt
CT	Computertomographie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLI	Donorlymphozyten-Infusion
DSG	Disease Site Group
EBMT	Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Ereignisfreies Überleben
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Lymphom-Effekt
Gy	Gray
HDT	Hochdosistherapie
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAC	Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid
MCL	Mantelzelllymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MZL	Maginalzonenlymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Non-Response
NRM	Nicht-rezidivbedingte Mortalität
OR	Gesamtansprechen
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PET	Positronenemissionstomographie
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PJP	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
POD24	Progress innerhalb von 24 Monaten
PR	Partielle Remission
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
R-FM	Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
RIC	intensitätsreduzierte Konditionierung
RIT	Radioimmuntherapie
R-MCP	Rituximab, Mitoxantron, Chloambucil, Prednison

RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Rezidiertes oder refraktäres folliculäres Lymphom (FL) nach zwei und mehr systemischen Behandlungslinien

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *folliculäres Lymphom (FL)* und *T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (THRBCL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 12.01.2023 durchgeführt, die folgende am 27.09.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1294 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie von National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von Januar 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine geeigneten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [2].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom

siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [1].

Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL) zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Im Januar 2017 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) und MEDLINE (www.pubmed.org) mit dem Suchbegriff 'lymphoma' nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.
- Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 1994 bis 2017 ab.

LoE

Tabelle 1: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕○

Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

11. Therapie des Rezidivs

11.1 Chemoimmuntherapie

Die Auswahl der Therapie beim Rezidiv richtet sich nach der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie nach dem Patientenwunsch.

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊖⊖ low	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie kann bei entsprechender Therapieindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z. B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Grundsätzlich ist bei Patienten, die bereits mit einer Chemoimmuntherapie mit Rituximab, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, behandelt wurden, eine erneute Chemoimmuntherapie sinnvoll. In einer aktuellen Publikation erreichten Patienten, die innerhalb der PRIMA-Studie (R-CHOP, R-CVP, Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) oder R-FM (Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt wurden und einen Progress hatten, durch eine erneute Chemoimmuntherapie wieder eine hohe Responserate (67 %) und ein langes Gesamtüberleben (6,4 Jahre), wenn sie im Rezidiv keine hochmaligne Transformation aufwiesen [271]. Für Patienten, die initial mit Obinutuzumab und Chemotherapie behandelt werden, liegen derzeit noch keine vergleichbaren Daten im Rezidiv vor. Zum Vorgehen bei Rituximab-refraktären Patienten siehe Empfehlung 11.6..

Wenn Patienten länger als zwei Jahre seit der letzten Chemoimmuntherapie keine Progression hatten [...], ist eine erneute Chemoimmuntherapie Therapie der Wahl. Voraussetzung ist allerdings, dass sich klinisch und wenn möglich bioptisch kein Hinweis auf eine hochmaligne Transformation findet [...]. Wenn die Erstlinientherapie Rituximab

und Bendamustin, R-CVP oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) war, kann diese auch wiederholt werden.

Eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führt bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Responderate von 96 % mit 71 % kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [290]. Aber auch in einer aktuelleren Studie, in denen alle Patienten bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch [291] (95 % mit 80 % kompletten Remissionen). Retrospektive Daten von 88 Patienten mit indolentem NHL und CLL [292] legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76 % (mit einer niedrigeren CR Rate von 7 %) ohne unerwartete Toxizität.

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 % (68 % komplette Remissionen) und eine 3-Jahres EFS von 47 % erzielt werden [293]. Mit der Kombination von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron konnte eine Response Rate von 94 % und ein progressionsfreies Überleben von 16 Monaten erzielt werden [294]. Zu Erfahrungen von fludarabinhaltigen Kombinationen bei Patienten, die bereits eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, gibt es keine umfassenden Publikationen. Ebenso gibt es nur wenig Erfahrung mit einer Wiederbehandlung mit einem fludarabinhaltigen Schema. In einer Fallserie von 563 Patienten war Fludarabin ein unabhängiger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entwicklung von Sekundärneoplasien bei Lymphompatienten [295]. Aus diesem Grunde sollte eine erneute Therapie mit fludarabinhaltigen Kombinationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Auch muss bei einer erneuten Therapie mit R-CHOP die kumulative Antrazyklintoxizität beachtet werden.

Bei Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollten alternative Ansätze wie Transplantationsstrategien bei Jüngeren, nach Remissionsinduktion z. B. durch R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) oder R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder Idelalisib im zweiten Rezidiv, sowie experimentelle Ansätze in Studien geprüft werden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte zumindest ein alternatives Chemotherapieregime (z. B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. <i>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin.</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m²) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie [289] gegen Bendamustin 120mg/m² als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95 % CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80 % FL-Patienten) HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5 % (B+G) vs 65,5 % (B)). Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vorbehandlung mit Bendamustin hatten oder mindestens 2 Jahre nach Bendamustin nicht behandlungsbedürftig waren. Für Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach R-Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene Alternative mit Chemoimmuntherapie, möglicherweise ist eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll. Zu Patienten mit Refraktärität auf Obinutuzumab gibt es derzeit keine Erfahrung. Hier liegt eine Rezidivtherapie mit Rituximab oder das Weglassen des monoklonalen Antikörpers im Ermessen des behandelnden Arztes.

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab vortherapiert waren, zeigte sich eine gute Krankheitskontrolle. In einer ersten Studie [296] hatten 58 vorbehandelte Patienten mit 4 Gaben Rituximab (375mg/m²) im wöchentlichen Abstand eine Responderate von 41 % (davon 11 % komplette Remissionen); die Zeit zur Progression betrug 17,8 Monate. In der GAUSS-Studie betrug die Responderate nach 4 Gaben 33 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 25 Monaten [297]. In einer dritten Studie [298] mit 8 Rituximab-Gaben im wöchentlichen Abstand betrug die Responderate bei Rituximab 64 % (davon 39 % komplette Remissionen) und die Zeit bis zur Progression 13,8 Monate. Der Stellenwert einer Verlängerung der Rituximabtherapie ist unklar. In einer randomisierten Studie [217] hatten Patienten mit einer 5-jährigen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit einer Kurzzeittherapie (8 Gaben Rituximab 375 mg/m²) ein deutlich verlängertes ereignisfreies Überleben (5,3 versus 3,4 Jahre), allerdings auch eine höhere Rate an Komplikationen und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Gemäß dem Zulassungsstatus kommt eine Monotherapie mit 4 Zyklen Rituximab mit 375 mg/m² in vierwöchentlichen Abständen bei älteren und komorbiden Patienten in Frage, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist. Eine Chemoimmuntherapie bietet allerdings die Chance eines deutlich längeren progressionsfreien Überlebens, sodass – wenn möglich – eher die Kombination eingesetzt werden sollte.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind.
GRADE Nicht berichtet	Witzig 2002 [299, 300] Gesamtüberleben

⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet	Progressionsfreies Überleben Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan ist aufgrund der einmaligen Infusion und der geringen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Alternative zu einer Chemoimmuntherapie über mehrere Zyklen besonders beim älteren oder komorbiden Patienten. In einer randomisierten Studie lag die Ansprechrate bei 80 % und die CR/CRu Rate von 34 % damit deutlich höher als bei der Rituximab-Monotherapie im Vergleichsarm [301]. Das PFS betrug 14,1 Monate. Eine wichtige Voraussetzung ist allerdings eine Knochenmarksinfiltration unter 20 %. Selbst bei Patienten, die auf Rituximab refraktär sind (Progress unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab) wird eine Ansprechrate von 74 % (15 % komplette Remission, time to progression 6,7 Monate) erreicht [299].

11.2. Neue Substanzen

11.2.1.1. Idelalisib

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo- und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten).
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Salles 2016 [302], Eyre 2018 [303], Gopal 2014 [281] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib ist in Europa als Monotherapie zugelassen, „für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien“ ist. In der zulassungsrelevanten Phase-II Studie [281] wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Chemotherapie als auch unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Therapie nicht angesprochen hatten oder progredient waren; die Patienten hatten im Median 4 Vortherapien erhalten. Die Ansprechrate in dieser Studie betrug 57 % (gemischte Entitäten), die Rate kompletter Remission lag jedoch nur bei 6 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich in der dargestellten Studie ein differentes Nebenwirkungsprofil, häufig waren Durchfälle, Übelkeit und Fatigue sowie Hustenreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren ein Abfall der Neutrophilen, Durchfälle und eine immunvermittelte Hepatotoxizität. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Analysen im Wesentlichen bestätigt [303, 304]. In den Folgejahren gab es eine Reihe von zusätzlichen wichtigen Warnhinweisen. Idelalisib führte zu vermehrten Infektionen, weshalb die Therapie unter einer PJP-Prophylaxe und einem CMV-Monitoring erfolgen soll. Relevante Nebenwirkungen sind daneben auch die späte Colitis (typisch nach 6-8 Monaten), die frühzeitig erkannt und durch Therapieunterbrechung

sowie gegebenenfalls lokale und systemische Glukosteroidgaben behandelt werden sollte, sowie die Pneumonitis und Hepatitis, für die ebenfalls spezifische Empfehlungen gelten (siehe Fachinformation Idelalisib).

11.2.2.1. Lenalidomid

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid kann vor allem bei Patienten erfolgen, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, und bei denen eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und bei denen kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht. <i>Cave: Off-label use Lenalidomid</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊖ moderate	Leonard 2015 [305] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Immunmodulator Lenalidomid ist in Europa bei Patienten mit Multiplem Myelom, MDS und dem Rezidiv eines Mantelzelllymphoms zugelassen und ist auch beim folliculären Lymphom in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien getestet worden. In einer Serie mit ausgedehnt vorbehandelten Patienten (3 Vortherapien, 50 % refraktär) lag die Ansprechrate bei Patienten mit folliculärem Lymphom bei 27 % [306]. Die Dauer des Ansprechens war länger als 16 Monate [306]. In der Kombination mit Rituximab können die Therapieergebnisse verbessert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Ansprechrate von 53 % (20 % komplette Remissionen) auf 76 % (39 % komplette Remissionen) gesteigert. Die mediane Zeit bis zur Progression verdoppelte sich fast von 1,1 Jahre auf 2 Jahre [305]. In der AUGMENT-Studie wurde randomisiert Lenalidomid plus Rituximab versus Rituximab plus Placebo beim rezidivierten folliculären Lymphom verglichen und hinsichtlich des primären Endpunktes PFS ein klarer Vorteil zugunsten von Lenalidomid/Rituximab beobachtet (HR 0,46; 95 % CI 0,34-0,62; p<0,001) [307]. Aus einer laufenden Phase-III Studie (MAGNIFY) wurden kürzlich weitere Effizienzdaten von 91 Patienten mit folliculärem Lymphom vorgelegt, die mit einer Lenalidomid und Rituximab Induktion und Erhaltung behandelt wurden. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 67 % mit 31 % kompletten Remissionen und ein 1-Jahres PFS von 66 %. Da gerade in der Gruppe der doppelt-refraktären Patienten das 1-Jahres PFS ebenfalls bei 66 % liegt, stellt Lenalidomid und Rituximab eine nicht zugelassene Therapieoption für Patienten dar, bei denen eine Idelalisibtherapie nicht durchführbar ist (z. B. relevante Darm- oder Lungenvorerkrankungen). Es gibt keine relevanten Studiendaten zum Einsatz von Lenalidomid nach Einsatz eines PI3K-Inhibitors [308].

11.2.2.2. Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 Antikörper

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.
Ibrutinib ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	Bartlett 2018 [309], Gopal 2018 [310] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet Nicht berichtet	Lesokhin 2016 [311] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Copanlisib und Duvelisib

Neben Idelalisib wurden eine Reihe von anderen PI3K-Inhibitoren an Patienten mit folliculärem Lymphom getestet. Zu zwei Substanzen gibt es Daten aus größeren Phase-II-Studien: Copanlisib, ein intravenös applizierter Inhibitor der alpha und delta Untereinheit von PI3K und Duvelisib, welches die gamma und delta Untereinheit hemmt. Copanlisib zeigte in einer Studie mit 142 Patienten mit indolenten Lymphomen und 2 oder mehr Vortherapien eine Responderate von 59 % (einschließlich 12 % komplette Remissionen). Die Dauer der Response betrug 22,6 Monate. Im Unterschied zu Idelalisib sind die wesentlichen Nebenwirkungen Hyperglykämien (Grad 3-4: 40,1 %) und arterielle Hypertension (Grad 3-4: 22,5 %). Copanlisib wurde im Jahr 2017 von der FDA zur Behandlung von rezidierten und refraktären folliculären Lymphomen zugelassen, eine europäische Zulassung steht aus.

Duvelisib wurde an 129 doppelt-refraktären Patienten mit indolenten Lymphomen getestet und zeigte eine Response Rate von 46 % (komplette Remission 1 %). Die Dauer der Response betrug 9,9 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Idelalisib (Diarrhoen ab Grad 3 in 15 % der Fälle). Bislang gibt es keine Zulassung für Duvelisib, ist jedoch in den USA beantragt (Stand 07/2018) [312, 313].

Ibrutinib

Der Bruton Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib ist für die Behandlung der CLL, des rezidierten Mantelzell-Lymphoms sowie des rezidierten Morbus Waldenström in Europa zugelassen. Beim folliculären Lymphom zeigte sich bei 110 Patienten mit im Median 3 Vortherapien und rezidiertem folliculärem Lymphom eine moderate Ansprechrates (OR 20,9 %, CR 10,9 %), das progressionsfreie Überleben lag bei 4,6 Monaten, die Dauer des Ansprechens betrug allerdings 19 Monate, 63 % der Patienten lebten noch nach 2 Jahren.

Möglicherweise ist die Kombination mit Rituximab effektiver. In einer Phase-II Studie wurden zwei verschiedene Kombinationen von Rituximab mit Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit folliculären Lymphomen getestet. Die Response-Raten betragen 75-85 % und das 1-Jahres PFS von 77-87 % je Arm. Daten über die

Kombination von Rituximab und Ibrutinib in der Rezidivsituation sind bislang nicht bekannt.

Wesentliche Nebenwirkungen von Ibrutinib sind ein erhöhtes Blutungsrisiko, Infektneigung, Induktion von Vorhofflimmern und gastrointestinale Beschwerden [309, 310, 314].

Venetoclax

Venetoclax ist ein gegen das antiapoptotische Protein BCL2 wirksames Medikament aus der Klasse der BH3-Mimetika. Es ist in Deutschland zur Behandlung der rezidierten chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation zugelassen. Aufgrund der regelhaft vorkommenden t(14;18) mit subsequenter bcl-2 Überexpression ist die Rationale zum Einsatz beim follikulären Lymphom gegeben. Bei 29 Patienten mit rezidierten follikulären Lymphomen war in einer Phase-I Studie die Responserate 38 % und das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate. Auch hier wurden verschiedene Kombinationstherapien getestet. In einer Studie mit Venetoclax, Rituximab und Bendamustin zeigte sich kein unerwartetes Toxizitätsprofil; es wurden Ansprechraten von 75 % (35 % komplette Remissionen) und eine Dauer der Response von 11 Monaten beobachtet. In der dreiarmligen CONTRALTO Studie (randomisierte Phase-II) wurden Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom entweder mit einer Standardtherapie mit Rituximab und Bendamustin, mit Rituximab und Venetoclax oder mit der Kombination aus allen drei Komponenten behandelt. Die Kombination aus Rituximab und Venetoclax zeigte eine Ansprechrate von 30 % und hatte damit keine höheren Responseraten als in der Monotherapie. Weiterhin zeigten sich im progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen Rituximab und Bendamustin oder der Dreierkombination.

Die Nebenwirkungen von Venetoclax bestehen insbesondere im Risiko einer frühen Tumorlyse sowie in der Folge von Zytopenien [315-317].

Checkpoint-Inhibitoren

Im Gegensatz zu anderen Lymphomentitäten ist ein Stellenwert für sogenannte Checkpoint-Inhibitoren beim follikulären Lymphom bisher nicht angezeigt. Analysen der Lymphomzellen und des Mikromilieus ergeben kein einheitliches Bild und auch die wenigen verfügbaren klinischen Daten ergeben nur ein vorläufiges Bild. Ein Ansprechen auf Nivolumab war bei 4/10 Patienten zu verzeichnen, wobei einige Remissionen langandauernd waren [311]. In Kombination mit Rituximab wurde Pembrolizumab bei Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt, in einer früheren Analyse der Daten wurde eine Ansprechrate von 80 % beobachtet [311, 318].

11.3. Erhaltungstherapie

11.3.1. Rituximab

11.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Anti-CD20-Antikörper therapienaive Patienten sollten nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie (mit oder ohne Rituximab) eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Vidal 2011 [319], Vidal 2017 [222] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom, die im Rahmen ihrer initialen Therapie keinen anti-CD20-Antikörper bekommen haben, das progressionsfreie Überleben. Ferner gibt es Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben mit Rituximab-Erhaltung in dieser Situation.

Im Rahmen einer zweiarmigen, internationalen Phase-III-Studie, in der bei 465 Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom CHOP mit R-CHOP randomisiert verglichen wurde, erfolgte bei Erreichen einer partiellen oder einer kompletten Remission eine zweite Randomisierung zwischen Beobachtung und Rituximab 375 mg/m² alle drei Monate bis zu zwei Jahren [287]. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS nach der zweiten Randomisierung zu Gunsten der Rituximab-Erhaltungstherapie (Median 51,5 gegen 14,9 Monate, HR 0,40; p<0,001). Der Vorteil war sowohl nach CHOP als auch nach R-CHOP nachweisbar. In einer weiteren Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit von im Median sechs Jahren wurde das verbesserte PFS mit Rituximab bestätigt (Median 3,7 Jahre gegen 1,3 Jahre ohne Rituximab, HR 0,55; p<0,001) und es wurde ein Trend zu besserem Gesamtüberleben gezeigt [320]. Die Rituximab-Erhaltung war allerdings mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3 und 4 Infektionen assoziiert (9,7 % vs 2,4 %; p=0,01).

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 151 Patienten mit erstdiagnostiziertem oder rezidiviertem/refraktärem follikulärem Lymphom, die nach vier wöchentlichen Rituximab-Gaben keinen Krankheitsprogress gezeigt hatten, randomisiert entweder Rituximab nach 3, 5, 7 und 9 Monaten oder keine weitere Therapie [321]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten hatten Patienten im Rituximab-Erhaltungssarm ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben: 12 Monate ohne weitere Behandlung gegen 23 Monate mit Rituximab; p=0,02.

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von 9 Studien wertete 2586 Patienten mit follikulärem Lymphom aus, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten [319]. Hier zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom (HR 0,72, 95 % CI 0,57-0,91). Auch bestätigte sich die erhöhte Rate an Grad 3 oder 4 Toxizitäten, insbesondere Infektionen (RR 1,67, 95 % CI 1,40-2,00). Eine neuere Meta-Analyse individueller Patientendaten verschiedener Studien kam hinsichtlich des OS zu einem ähnlichen Ergebnis in der Gruppe der Patienten mit Rituximab-Erhaltung nach zweiter Therapielinie (HR 0,70, 95 % CI 0,54-0,91) [222]. Der Effekt war dabei unabhängig davon, ob die Patienten in der Induktionstherapie des Rezidivs Rituximab erhalten hatten oder nicht.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mit einem anti-CD20-Antikörper vorbehandelte Patienten, deren rezidiviertes follikuläres Lymphom auf eine Therapie mit Rituximab (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) angesprochen hat, soll eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltung bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. In Übertragung der Ergebnisse des Benefits einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie erscheint es ratsam, Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie zu behandeln. Nicht sinnvoll erscheint eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, deren Lymphom während der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Behandlung rezidiviert ist.

11.3.2. Obinutuzumab

11.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rituximab-refraktärem folliculärem Lymphom sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern das Lymphom im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen hat. <i>Cave: Zulassung von Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im Rezidiv nur nach Therapie mit Bendamustin. Zulassung der Obinutuzumab-Erhaltungstherapie nur nach einer Bendamustin-Obinutuzumab Rezidiv-Induktionstherapie.</i>
GRADE ⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet ⊕⊕⊕ very low	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Phase III-Studie erhielten Patienten mit rezidiviertem indolentem Lymphom, deren Erkrankung nicht oder nicht ausreichend auf Rituximab angesprochen hatte (kein Ansprechen oder Progress während einer Rituximab-haltigen Therapie oder Progress binnen sechs Monaten nach letzter Rituximab-Dosis als Teil einer Induktions- oder Erhaltungstherapie), Bendamustin als Monotherapie oder Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab [289]. Bei Patienten, deren Lymphom auf Bendamustin/Obinutuzumab angesprochen hatte, folgte eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (1000 mg alle zwei Monate für bis zu zwei Jahre). 321 (ca. 80 %) der eingeschlossenen Patienten hatten ein folliculäres Lymphom. In der Gesamtgruppe zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,8 Monaten ein signifikant längeres PFS in der Bendamustin/Obinutuzumab-Gruppe (HR 0,57, 95 % CI 0,44-0,73; $p < 0,001$) sowie ein signifikant verlängertes OS (HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; $p = 0,027$). Nebenwirkungen waren dabei häufiger in der Kombinationsgruppe (Grad 3-5 bei 72,5 % der Bendamustin/Obinutuzumab behandelten Patienten und 65,5 % der Bendamustin-behandelten Patienten).

11.4. Strahlentherapie

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Rezidiven in den Stadien I und II kann eine Involved Site Radiotherapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zu einer Strahlentherapie im Rezidiv hängt im Wesentlichen vom Rezidivstadium und vom bisherigen Krankheitsverlauf ab. Kommt es nach kurativ intendierter Behandlung eines Patienten im limitierten Stadium zu einem Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsgebiets und ohne dass sich hierdurch ein fortgeschrittenes Stadium ergibt, so kann eine erneute Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. War hierbei die initiale Therapie eine alleinige Lokaltherapie, so sollte eine Kombination aus lokaler Bestrahlung in Kombination mit Rituximab in Analogie zur Primärsituation erfolgen

(off-label Behandlung). Die Bedeutung des rezidivfreien Intervalls für die Beurteilung einer kurativen Therapieindikation ist aus der Literatur nicht abzuleiten.

Bei lokalisierten Rezidiven in fortgeschrittenen Stadien kann eine lokale Strahlentherapie mit 2x2 Gy eine weitere systemische Behandlung hinauszögern [187, 253, 322-325].

11.5. Autologe Transplantation

Das Ziel der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach erfolgter Rezidivtherapie ist die Verbesserung der Remissionstiefe und damit der Krankheitskontrolle und ultimativ die Verlängerung des Gesamtüberlebens.

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von zwei Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden.
	Starker Konsens

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten Patienten mit rezidivierter Erkrankung als Therapieoption angeboten werden, wenn sich das Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach der Vortherapie entwickelt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Stellenwert der konsolidierenden ASZT beim rezidivierten folliculären Lymphom gibt es nur eine einzige randomisierte Studie [326]. Diese Studie wurde in der prä-Rituximab-Ära durchgeführt. Trotz der kleinen Fallzahl zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (55 % bzw. 58 % versus 26 % nach 2 Jahren) und des Gesamtüberlebens (77 % bzw. 71 % versus 46 % nach 4 Jahren) in den beiden ASZT-Armen (d.h. mit bzw. ohne in-vitro Purgung), verglichen mit einer konventionellen Therapie.

Seit der Einführung anti-CD20-Antikörper-basierter Kombinationstherapien wurde der Stellenwert der ASZT im Rezidiv bislang ausschließlich retrospektiv untersucht [290, 327-331]. Die Aussagekraft dieser Analysen ist begrenzt, insbesondere weil ein relevanter „selection bias“ nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird der Stellenwert der ASZT im Rezidiv weiterhin kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend und gestützt von einer Konsensempfehlung der European Society for Blood and Marrow Transplantation [332] können folgende Aussagen getroffen werden:

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT.
- Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung profitieren nicht von einer ASZT.
- Es werden bessere Therapieergebnisse erzielt, wenn die ASZT im ersten Progress/Rezidiv durchgeführt wird, statt in späteren Rezidiven.
- Verglichen mit Patienten mit längerer Remissionsdauer nach Erstlinientherapie, profitieren besonders Patienten mit einem frühen Rezidiv oder Progress von einer ASZT.

- Als Richtwert kann ein Progress innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP verwendet werden [290, 330, 333].
- Mit aktuellen Therapieprotokollen beträgt die therapieassoziierte Mortalität (d.h. innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT) weniger als 1 % [334].
- Langzeitbeobachtungen zeigen, dass es 10 Jahre nach ASZT nur noch sehr selten zu Rezidivereignissen kommt [335-338].

Patientenselektion

Nur ein Teil der Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung qualifiziert sich für dosisintensivierte Therapien. Es gibt keine strikten Entscheidungskriterien und die Indikation zur ASZT wird unter Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes, der Begleiterkrankungen, der Organfunktionen und des Therapiewunsches des Patienten individuell gestellt.

Stammzellpräparat

Heutzutage werden überwiegend periphere Blutstammzellprodukte verwendet. Prinzipiell besteht bei autologen Stammzellpräparaten das Risiko einer Lymphomzellkontamination. Die Wirksamkeit von in-vitro oder in-vivo Purgungsverfahren konnte bislang nicht belegt werden [326, 334].

Hochdosisregime

Obwohl es keine in prospektiven Studien randomisiert geprüften Hochdosisregimes zur ASZT beim folliculären Lymphom gibt, werden in den meisten Kliniken das BEAM-Protokoll (BCNU/Carmustin, Etoposid, Ara-C/Cytarabin, Melphalan) oder die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt [326, 332, 334, 339, 340]. In einer großen Registerstudie der EBMT konnte bislang kein Vorteil für die Hinzunahme von anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan) zum BEAM-Protokoll festgestellt werden [341].

11.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit chemosensitivem Rezidiv kann nach konsolidierender autologer Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit 4 Gaben Rituximab gegeben werden. <i>Cave: Off-label use Rituximab</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low	Pettengell 2013 [319] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Studie aus der Prä-Rituximab-Ära mit 280 Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines folliculären Lymphoms führte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m² im Abstand von 2 Monaten, insgesamt 4 Gaben) nach BEAM-basierter ASZT zu einer Halbierung des Rezidivrisikos in den ersten 2 Jahren, ohne erhöhte Rezidivrate in den Folgejahren. 10 Jahre nach ASZT betrug das Rezidivrisiko 38 % mit Erhaltungstherapie (95 % CI 30-46 %) gegenüber 60 % ohne Erhaltungstherapie (95 % CI 51-67 %; p=0,001) [338]. Weitere Studien zur Erhaltungstherapie nach ASZT existieren bislang nicht.

11.6. Allogene Transplantation

11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom

Die Wirksamkeit der allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom basiert auf einem wirksamen Graft-versus-Lymphom-Effekt, der durch die Anti-Host-Aktivitäten der Spender-T-Zellen (Graft-versus-Lymphom-Effekt, GvL) vermittelt wird. Die Wirksamkeit des GvL-Prinzips zeigt sich durch:

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach alloSZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC). In nahezu allen retrospektiven Serien zur RIC alloSZT beim folliculären Lymphom mit längerer Nachbeobachtungszeit liegt das 5-Jahres-Rezidivrisiko unter 20 % [342-344] mit dem Hauptanteil an Rezidivereignissen innerhalb des ersten Jahres nach alloSZT und nur sehr wenigen jenseits der 3-Jahreslandmarke [342, 344-348]. In repräsentativen prospektiven Studien mit kürzerer Nachbeobachtung wird das 3-Jahresrezidivrisiko ebenfalls konstant unter 20 % angegeben [349-352]. Eine große Registeranalyse zur Wirksamkeit der alloSZT bei FL-Rezidiv nach autologer SZT konnte zeigen, dass die Remissionsdauern nach alloSZT die nach der vorausgegangenen autoSZT im Mittel um ein Vielfaches übersteigen [345]. Das folliculäre Lymphom dürfte damit die Lymphomentität mit der höchsten GvL-Sensitivität sein [343].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [342, 343, 347, 353]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerter) Transplantate erhöht [353, 354].
- Die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) nach alloSZT ist beim folliculären Lymphom hoch wirksam [354, 355].

Das geringe Rezidivrisiko, das nur sehr seltene Vorkommen von Spätrezidiven und die fehlende Nachweisbarkeit von minimaler Resterkrankung nach alloSZT von Patienten mit folliculärem Lymphom sprechen dafür, dass es bei einem größeren Teil dieser Patienten tatsächlich zu einer kompletten Eradikation des folliculären Lymphoms gekommen sein könnte und somit kurative Effekte erzielt wurden.

Im Vergleich zu älteren Studien zur myeloablativen alloSZT hat sich die Verträglichkeit der alloSZT im Allgemeinen und beim folliculären Lymphom im Besonderen durch Verwendung von Konditionierungsstrategien mit RIC alloSZT deutlich verbessert. Auch bei Verwendung von modernen Transplantationsstrategien unter Verwendung von RIC ist jedoch von einer nicht rezidivbedingten kumulativen Mortalität (non-relapse mortality, NRM) zwischen 15 % und 35 % nach 2 Jahren nach Transplantation auszugehen [343-345, 347, 351, 353, 354]. Haupttodesursache ist die akute bzw. chronische GvHD.

Darüber hinaus führt die chronische GvHD im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem Viertel der überlebenden transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [356].

11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine allogene Stammzelltransplantation sollte insbesondere bei jüngeren Patienten im guten Allgemeinzustand bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und / oder Chemotherapie-refraktärem Krankheitsverlauf eines folliculären Lymphoms in Betracht gezogen werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊖⊖ low	Robinson 2013 [342], Robinson 2016 [345], Laport 2016 [350] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Generell ist die alloSZT immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die Transplantation das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt [357]. Dies bedeutet, dass die Indikationsstellung zur alloSZT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationsspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird.

Krankheitsspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim folliculären Lymphom

In Abwesenheit validierter und standardisierter biologischer prognostischer Marker ist beim folliculären Lymphom die wesentliche prognostische Determinante das klinische Ansprechen bzw. die Remissionsdauer unter einer Standard-Erstlinientherapie (Chemoimmuntherapie mit anti-CD20-Antikörper-Erhaltung). Liegt diese unter 24 Monaten oder liegt eine primäre Refraktärität vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen (progression of disease within 24 months; POD24) [228, 348, 358]. Dies impliziert, dass der alloSZT kein Stellenwert in der Erstlinientherapie des folliculären Lymphoms zukommt. In der Zweitlinientherapie wird bei chemosensitiven Hochrisikopatienten (POD24) zunächst der autoSZT der Vorzug zu geben sein. Somit bliebe die alloSZT einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidivsituation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften [339, 348, 359], oder POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist [348]. Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<12 Monate) [332, 336, 359]. Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, sodass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom droht.

Patientenspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Remissionsstatus bei Transplantation, Alter und Allgemeinzustand beeinflussen die Transplantations-assoziierte Mortalität der alloSZT beim folliculären Lymphom signifikant [344, 345, 347, 351]. Allerdings werden auch beim refraktären folliculären Lymphom 5-

Jahres-Überlebensraten von 40 % oder mehr beobachtet [344, 347], sodass eine refraktäre Erkrankungssituation keine strikte Kontraindikation gegen eine alloSZT darstellt [359]. Ebenfalls bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind Begleiterkrankungen des Patienten [360] sowie die Spenderkompatibilität [361, 362], auch wenn hierfür keine folliculäre Lymphom-spezifischen Daten aus jüngerer Zeit vorliegen.

11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemosensitivem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.
	Starker Konsens

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemorefraktärem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung angewendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)

Obwohl das folliculäre Lymphom eine hochdosissensitive Erkrankung ist, ist die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregimes (MAC) aufgrund von Patientenalter, Komorbidität und ggf. einer vorausgegangenen autoSZT oft problematisch. Auf der anderen Seite ist beim folliculären Lymphom ein wirksamer GvL-Effekt zu erwarten, der die Bedeutung der Konditionierungsintensität relativieren sollte. Durch die bisher größte internationale Registerstudie konnte diese Hypothese unlängst bestätigt werden, indem gezeigt wurde, dass RIC im Vergleich zu MAC mit signifikant geringerer NRM assoziiert war, welche sich in einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil übersetzte [344]. Im Gegensatz zu einer älteren Studie [346] wurde kein signifikanter Nachteil von RIC hinsichtlich der Rezidivinzidenz gesehen [344]. Dementsprechend sind alle jüngeren prospektiven Studien zur alloSZT beim folliculären Lymphom mit reduzierter Konditionierung durchgeführt worden [349-351, 363], sodass RIC zumindest bei sensitiver Erkrankung als Standard angesehen werden kann [348].

Konditionierungsregime

Studien zum Vergleich verschiedener RIC-Strategien beim folliculären Lymphom existieren bisher kaum. Als in Phase-II-Studien und Kohortenanalysen geeignet haben sich Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung (TBI) erwiesen und sollten daher bevorzugt werden. In einer retrospektiven Registeranalyse zum Vergleich von Fludarabin + Busulfan versus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sämtlicher untersuchter patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden [349]. Präliminäre Daten deuten auf eine mögliche Überlegenheit TBI-basierter Konditionierung hin, weshalb Autoren die Verwendung von TBI-Regimes zumindest bei refraktärer Krankheitssituation vorschlagen [347].

Spenderauswahl

11.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Spender sollten HLA-identen Familienspender bevorzugt werden und, im Falle von deren Nichtverfügbarkeit, HLA-identen (10/10) unverwandte Spender.
	Starker Konsens

Hintergrund

Während sich in älteren Analysen signifikante Nachteile hinsichtlich NRM und Gesamtüberleben zuungunsten gematchter unverwandter Spender im Vergleich zu HLA-identen Familienspender ergaben [364], ließ sich dieser negative Effekt in aktuellen Analysen nicht mehr nachweisen [344, 345]. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in der Optimierung der HLA-Typisierungsmethodik und somit der Spenderauswahl liegen. Dennoch stellen HLA-identen Familienspender auch beim follikulären Lymphom weiterhin die erste Präferenz dar [365], gefolgt von HLA-identen (10/10) unverwandten Spendern [362]. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit malignem Lymphom haploidente Spender bei Verwendung einer selektiven in-vivo T-Zell-Depletion mit Post-Transplantations-Cyclophosphamid der HLA-identen Familien- bzw. Fremdspendertransplantation vergleichbare Ergebnisse liefern [366-368]. Dennoch erscheint die bisher verfügbare Evidenz nicht ausreichend, um die Haplo-Transplantation als äquivalente Alternative zur HLA-identen Fremdspendertransplantation anzusehen. Demgegenüber ist eine Gewichtung von Haplo-Transplantation und HLA-kompatibler (9/10) Fremdspendertransplantation anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich, sodass bei Nichtverfügbarkeit beim follikulären Lymphom beide Optionen in Frage kommen, sofern das Erkrankungsrisiko dies rechtfertigt.

Referenzen

- [187] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- [217] Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34:495-500.
- [222] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-225.
- [228] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
- [253] König L, Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Hommertgen A, Rieken S, Debus J, et al. Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4 Gy in patients with low-grade lymphomas. *Strahlenther Onkol* 2018;194:454-461.
- [271] Sarkozy C, Trnėny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582.
- [281] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
- [287] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [288] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (B021000). *Blood* 2013;122:1137-1143.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trnėný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma

- (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [291] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.
- [292] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 2015;101:554-562.
- [293] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1640-1646.
- [294] Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, Brice P, Solal-Celigny P, Tilly H, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumorburden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.
- [295] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
- [296] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-3143.
- [297] Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Dolores Caballero M, Gadeberg O, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474.
- [298] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, et al. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-1705.
- [299] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
- [300] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [301] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [302] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [303] Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeshta KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;181:555-559.
- [304] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [305] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.
- [306] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

- [307] Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
- [308] Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM, Coleman M, Kolibaba KS, Brooks HD, et al. Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2017;35:15_suppl:7502.
- [309] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruwilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.
- [310] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
- [311] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase IIb study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-2704.
- [312] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2169-2178.
- [313] Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardeschna K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2017;35:69-70.
- [314] Fowler N, Nastoupil L, de Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen RW, et al. Ibrutinib combined with rituximab in treatment-naive patients with follicular lymphoma: arm 1 + arm 2 results from a multicenter, open-label phase 2 study. *Blood* 2016;128:1804.
- [315] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
- [316] Swinnen LJ, Flowers CR, Wang D, Reid E, Fowler N, Cordero J, et al. Venetoclax (VEN), bendamustine (B) and rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): final results of a phase I study. *Hematological Oncology* 2017;35:90.
- [317] Zinzani PL, Topp MS, Yuen SLS, Rusconi C, Fleury I, Pro B, et al. Phase 2 study of venetoclax plus rituximab or randomized ven plus bendamustine + rituximab (BR) versus BR in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim data. *Blood* 2016;128:617.
- [318] Nastoupil LJ, Westin J, Fowler NH, Fanale M, Samaniego F, Oki Y, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematological Oncology* 2017;35:120-121.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [320] van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.
- [321] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.
- [322] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [323] Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- [324] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- [325] Schmidberger J, Hey-Koch S. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 2015;21:913-924.
- [326] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [327] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.

- [328] le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [329] Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
- [330] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [331] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med* 2017;6:2766-2774.
- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [333] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [334] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
- [335] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberger D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [337] Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1609-1615.
- [338] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Robinson SP, Smith G, Hawkins T, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT Lymphoma Working Party LYM1 trial. *Hematological Oncology* 2017;35:32-33.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.
- [340] El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
- [341] Bento L, Boumendil A, Finel H, Le Gouill S, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party Bone Marrow Transplant 2017;52:1120-1125.
- [342] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant 2013;48:1409-1414.
- [343] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-1753.
- [344] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
- [345] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27:1088-1094.
- [346] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245.

- [347] Heinzelmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-662.
- [348] Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract* 2017;13:798-806.
- [349] Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and busulfan versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation in follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:78-85.
- [350] Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1440-1448.
- [351] Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007;21:2316-2323.
- [352] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:211-217.
- [353] Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:551-555.
- [354] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:3695-3700.
- [355] Mandigers CM, Raemaekers JMM, Schattenberg AVMB, Roovers EA, Bogman MJT, van der Maazen RWM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Haematol* 1998;100:198-206.
- [356] Pidala J, Anasetti C, Jim J. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;114:7-19.
- [357] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:579-590.
- [358] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:358-364.
- [359] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037-1056.
- [361] McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY, et al. Allotransplantation for patients age ≥ 40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:960-968.
- [362] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immunogenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
- [363] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1051-1057.
- [364] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-1435.
- [365] Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
- [366] Kanate AS, Mussetti A, Kharfane-Dabajia MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.
- [367] Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation

for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30:2086-2089.

[368] Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-3149.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023 [3].

B-Cell Lymphomas. Version 1.2024.

Zielsetzung

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN® Guidelines) were developed [...] with the aim to provide recommendations for diagnostic workup, treatment, and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL [...].

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund der Darstellung von Behandlungsmethoden differenziert nach Therapielinie (Zweit-, Dritt- und weitere Folgelinie) und der Aktualität wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; (→ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext¹;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Recherchedatum: k.A.

LoE/GoR

Tabelle 1: NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wurde überarbeitet (last updated: October 10th, 2023).

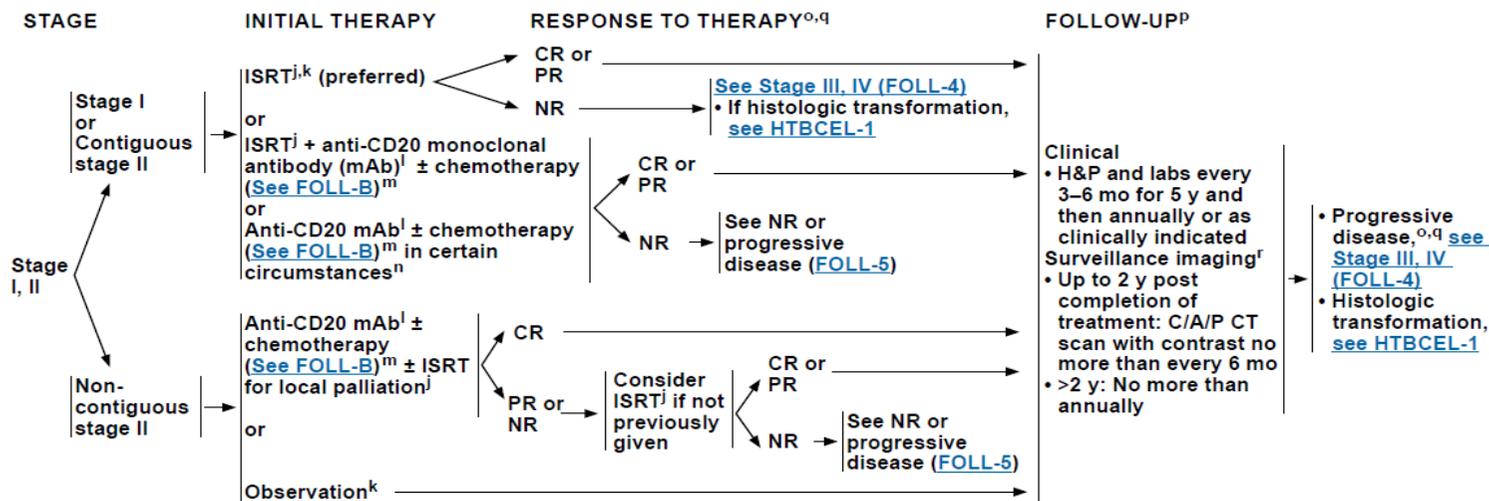
Empfehlungen



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 6.2023 Follicular Lymphoma (grade 1–2)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^j See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^k Observation may be appropriate in circumstances where potential toxicity of ISRT or systemic therapy outweighs potential clinical benefit in consultation with a radiation oncologist.

^l Anti-CD20 mAbs include rituximab or obinutuzumab. Obinutuzumab is not indicated as single-agent therapy.

^m Initiation of systemic therapy can improve failure-free survival (FFS), but has not been shown to improve overall survival. These are options for therapy.

ⁿ Eg, for patients with bulky intra-abdominal or mesenteric stage I disease.

^o See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET-CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS).

^p Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

^q Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed biopsy at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See Management of Transformation (HTBCEL-1).

^r Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET-CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET-CT scans for surveillance.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

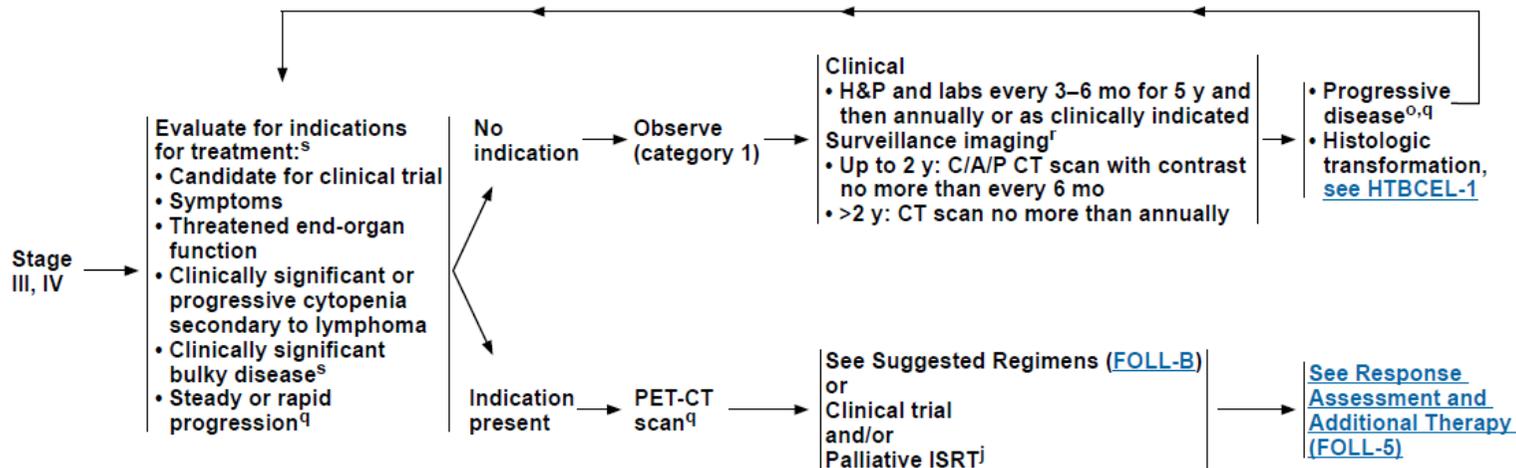
Version 6.2023, 10/10/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-3



STAGE

MANAGEMENT AND FOLLOW-UP^P



^j See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^o See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET-CT scan should be interpreted via the PET 5-PS.

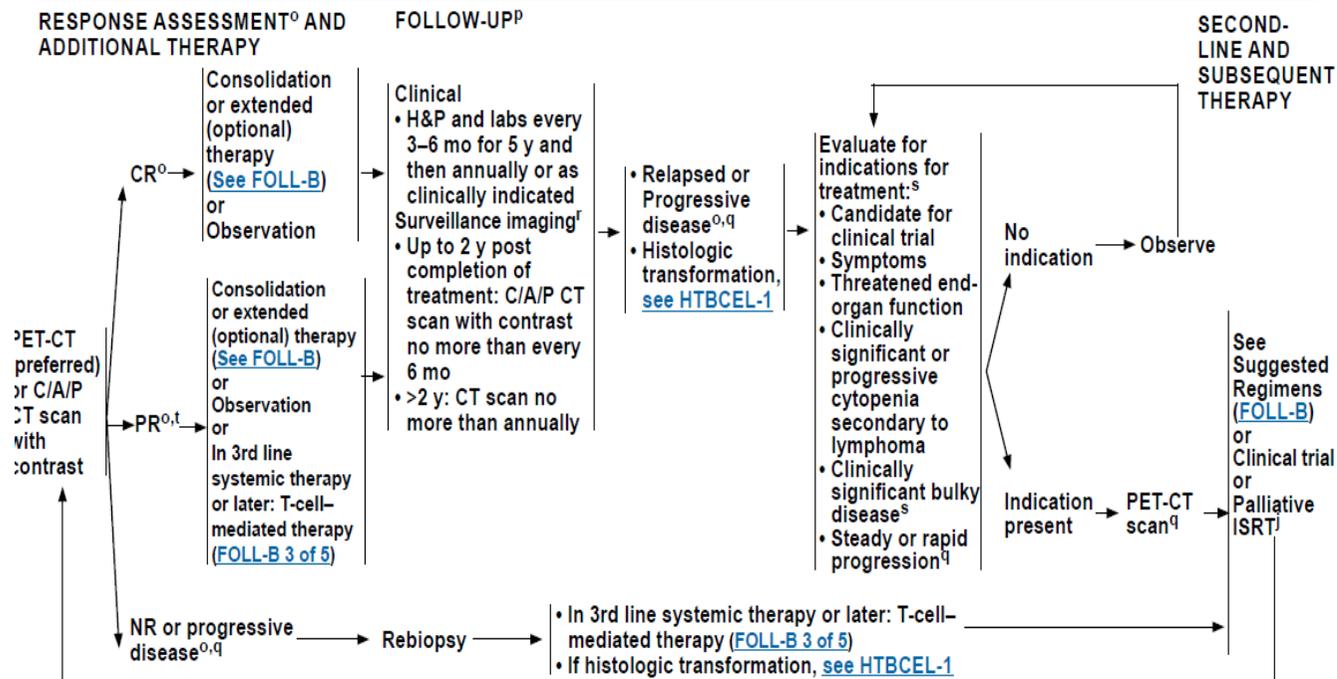
^p Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

^q Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See Management of Transformation (HTBCEL-1).

^r Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET-CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET-CT scans for surveillance.

^s See GELF criteria (FOLL-A).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^j See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^o See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET-CT scan should be interpreted via the PET 5-PS.

^p Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

^q Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See Management of Transformation (FOLL-6).

^r Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET-CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET-CT scans for surveillance.

^s See GELF criteria (FOLL-A).

^t A PET-positive PR is associated with a shortened progression-free survival (PFS) (See Discussion); however, additional treatment at this juncture has not been shown to change outcome.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^c

SECOND-LINE THERAPY^h

Preferred regimens (in alphabetical order)

- Bendamustine^{ij} + obinutuzumab^k or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)
- CHOP + obinutuzumab^k or rituximab
- CVP + obinutuzumab^k or rituximab
- Lenalidomide + rituximab

Other recommended regimens (in alphabetical order)

- Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 mAb therapy)
- Lenalidomide + obinutuzumab
- Obinutuzumab
- Rituximab
- [See Second-line Therapy for DLBCL \(BCEL-C 2 of 6\)](#) without regard to transplantability^l

SECOND-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM

(if none of the therapies is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

Preferred regimen

- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)

Other recommended regimens

- Chlorambucil ± rituximab
- Cyclophosphamide ± rituximab
- Tazemetostat (irrespective of *EZH2* mutation status)

SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)

Preferred regimens

- Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)
- Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)

Other recommended regimens

- High-dose therapy with autologous stem cell rescue (HDT/ASCR)
- Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in selected cases^m

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

[See Third-Line and Subsequent Therapy \(FOLL-B 3 of 5\)](#)
[See Footnotes on FOLL-B 3 of 5](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

FOLL-B
2 OF 5

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^c

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY	
Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens (FOLL-B 2 of 5) that were not previously used.	
Small Molecule Inhibitors	T-Cell–Mediated Therapy
<ul style="list-style-type: none"> • PI3K inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ‣ Copanlisibⁿ • EZH2 inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ‣ Tazemetostat (irrespective of EZH2 mutation status) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy^o (in alphabetical order) <ul style="list-style-type: none"> ‣ Axicabtagene ciloleucel ‣ Tisagenlecleucel • Bispecific T-cell engager therapy <ul style="list-style-type: none"> ‣ Mosunetuzumab-axgb^p

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

^a See references for regimens on [FOLL-B 4 of 5](#) and [FOLL-B 5 of 5](#).

^c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion.

^h Generally, a first-line regimen is not repeated.

ⁱ Prophylaxis for PJP and VZV should be administered; [see NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).

^j In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection.

^k The clinical trial evaluating this regimen included obinutuzumab maintenance. The use without maintenance was an extrapolation of the data. Obinutuzumab is preferred in patients with rituximab refractory disease, which includes disease progressing on or within 6 months of prior rituximab therapy

^l Brentuximab vedotin and ibrutinib are not options for second-line therapy for FL.

^m Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

ⁿ [See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

^o [See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

^p [See Mosunetuzumab-axgb prescribing information](#) for the management of cytokine release syndrome (CRS) and other toxicities.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
REFERENCES

Second-line and Subsequent Therapy

Bendamustine + obinutuzumab

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Lenalidomide ± rituximab

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.

Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.

Lenalidomide + obinutuzumab

Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437.

Rituximab

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.

Tazemetostat

Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442.

Second-line Consolidation or Extended Dosing

Rituximab maintenance

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.

Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Third-line and Subsequent Therapy

Copanlisib

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol* 2020;95:362-371.

T-Cell-Mediated Therapy

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleucel

Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103.

Neelapu SS, Chavez J, Sehgal AR, et al. 3-year follow-up analysis of ZUMA-5: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* 2022;140:10380-10383.

Tisagenlecleucel

Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325-332.

Bispecific T-cell engager therapy

Mosunetuzumab

Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study [abstract]. *Blood* 2022;140:1467-1470.

Budde L et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;8:1055-1065.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Relapsed or Progressive Disease

Frequently, patients with disease relapse or progression of disease (POD) after first-line therapy will benefit from a second period of observation. Considerations and indications for treatment of relapsed/refractory or progressive disease include: symptoms attributable to FL (not limited to B symptoms); threatened end-organ function; clinically significant or progressive cytopenia secondary to lymphoma; clinically significant bulky disease (any nodal or extranodal tumor mass with a diameter of ≥ 7 cm as defined in the GELF criteria); and steady or rapid progression. Progressive disease should be histologically documented to exclude transformation, especially in the presence of raising LDH levels, disproportional growth in one area, development of extranodal disease, or development of new constitutional symptoms. Areas of high SUV, especially in values in excess of 13, should raise suspicion for the presence of transformation.⁴⁶ However, a positive PET-CT scan does not replace a biopsy; rather, the results of the PET-CT scan should be used to direct the optimal site of biopsy for histologic confirmation to enhance the diagnostic yield from the biopsy.

POD ≤ 24 months of diagnosis and inability to achieve EFS at 12 months (EFS12) after initial treatment with chemoimmunotherapy have been identified as prognostic indicators of poor survival.¹⁰¹⁻¹⁰³ In the National LymphoCare Study, the 5-year OS rate was 50% for patients with POD ≤ 2 years after first-line therapy with RCHOP compared with 90% for those with POD > 2 years.¹⁰¹ In a population-based analysis of relative survival of patients with FL compared to age-and-sex-matched controls (from U.S. and French datasets), the group of patients achieving EFS12 following initial management had similar OS outcomes compared to age-and-sex-matched general populations, whereas patients who failed to achieve EFS12 had lower subsequent OS.¹⁰²

Systemic therapy options for patients with FL at first relapse with high tumor burden or symptomatic disease include alternate non-cross-resistant anti-CD20 mAb-based chemoimmunotherapy or a combination of lenalidomide and rituximab. Duration of response to first-line therapy is an important factor in the selection of second-line therapy. Rituximab monotherapy may be appropriate for patients with late relapse as well, particularly if disease burden is low. Patients with POD ≤ 2 years after first-line therapy should be considered for treatment with lenalidomide-based regimens, novel approaches including clinical trials, or referral for the consideration of HDT/ASCR.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Referenzen

46. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2009;20:508-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139176>.

101. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124482>.

102. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquieres H, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2016;91:1096-1101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465588>.

103. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood* 2022;139:1684-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34614146>.

104. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29242111>.

105. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605716>.

106. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer* 2018;124:2541-2551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29645093>.

Second-line Therapy: Preferred Regimens

Chemoimmunotherapy with Anti-CD20 Monoclonal Antibody

The BR regimen has also demonstrated efficacy with acceptable toxicity in patients with relapsed or refractory indolent lymphomas.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ In a randomized phase III study of 230 patients with relapsed or refractory indolent lymphoma or MCL (114 patients assigned to BR and 105 patients assigned to

fludarabine plus rituximab [FR]), BR was more effective than FR in terms of PFS.¹⁰⁹ At a median follow-up of 96 months, the median PFS was 34 months and 12 months, respectively, for BR and FR.

Obinutuzumab-based chemoimmunotherapy has also been evaluated in patients with relapsed or refractory FL.¹¹⁰⁻¹¹²

The safety and efficacy of CHOP plus obinutuzumab in patients with relapsed or refractory FL was demonstrated in a randomized study (56 patients were randomized to obinutuzumab in combination with CHOP or FC [fludarabine and cyclophosphamide]).¹¹⁰ The ORRs were 96% and 93%, respectively, for CHOP plus obinutuzumab and FC plus obinutuzumab. The corresponding CR rates were 39% and 50%, respectively. In the CHOP plus obinutuzumab group, 25% of patients with rituximab-refractory disease achieved CR and in the FC plus obinutuzumab, 30% achieved CR. All of the patients with rituximab-refractory disease achieved at least PR. FC plus obinutuzumab was associated with more adverse events than CHOP plus obinutuzumab.

The phase III randomized trial (GADOLIN) compared bendamustine + obinutuzumab versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent lymphoma (413 patients; 335 patients had FL; 164 patients were randomized to bendamustine + obinutuzumab; 171 patients were randomized to bendamustine monotherapy).^{111,112} Patients without POD in the bendamustine + obinutuzumab group received obinutuzumab maintenance. After a median follow-up of 32 months, the median PFS was significantly longer with bendamustine + obinutuzumab than with bendamustine monotherapy (26 months vs. 14 months; $P < .001$) in patients with FL.¹¹² The median OS was not reached in the bendamustine + obinutuzumab group compared to 54 months for the bendamustine group. The most frequent grade ≥ 3 adverse events were neutropenia (33% for bendamustine plus obinutuzumab vs. 26% for bendamustine monotherapy), thrombocytopenia (11% vs. 16%), anemia (8% vs. 10%), and infusion-related reactions (11% vs. 6%).

Given the concerns for increased incidences of opportunistic infections and secondary malignancies after first-line therapy with BR,^{83,84} BR is not recommended as an option for second-line therapy if it was previously used as first-line therapy.

Lenalidomide + Rituximab

In the randomized CALGB 50401 phase II study of 91 patients with relapsed FL, lenalidomide + rituximab resulted in significantly higher ORR compared to lenalidomide monotherapy (76% vs. 53%; $P = .029$).¹¹³ With a median follow-up of 2.5 years, the median time to progression was 2 years and 1 year, respectively, for lenalidomide + rituximab and lenalidomide monotherapy. The incidences of grade ≥ 3 adverse events were similar in both treatment arms (53% for lenalidomide plus rituximab vs. 58% for lenalidomide monotherapy). However, discontinuation rate due to adverse events was higher with lenalidomide alone (22%). The most common grade 3 or 4 toxicities included neutropenia (20% vs. 16%), fatigue (13% vs. 9%), and thrombosis (4% vs. 16%).

In the multicenter, double-blind, randomized phase III study (AUGMENT; $n = 358$; 295 patients had FL), lenalidomide + rituximab was superior to rituximab monotherapy in terms of PFS in all histologic subtypes of previously treated indolent lymphomas except MZL.¹¹⁴ At median follow-up of 28 months, the median PFS was 39 months for lenalidomide + rituximab compared to 14 months for rituximab monotherapy ($P < .0001$) in the subgroup of patients with previously treated FL. The ORRs were 80% (35% CR) and 55% (20% CR), respectively ($P < .0001$). The estimated 2-year OS rates were 95% and 86%, respectively, for lenalidomide + rituximab and rituximab monotherapy. Infections (63% vs. 49%), cutaneous reactions (32% vs. 12%), constipation (26% vs. 14%), thrombocytopenia (15% vs. 4%), and tumor flare reaction (11% vs. 1%) were more common with lenalidomide + rituximab, with neutropenia (50% vs. 13%) and leukopenia (7% vs. 2%) being the most common grade 3 or 4 toxicities.

Referenzen

107. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908650>.

108. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4473-4479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626004>.

109. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:57-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655425>.

110. Radford J, Davies A, Cartron G, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013;122:1137-1143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843495>.

111. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27345636>.

112. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 2018;36:2259-2266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584548>.

113. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304886>.

114. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30897038>.

Second-line Therapy: Other Recommended Regimens

Lenalidomide ± Obinutuzumab

The efficacy of lenalidomide + obinutuzumab in patients with relapsed/refractory FL was established in the phase II GALEN study (n = 89), including those with early relapse.¹¹⁵ The ORR was 87% (38% CR) among the 86 patients evaluable for efficacy. At the median follow-up of 3 years, the 2-year PFS and OS rates were 65% and 87%, respectively. Asthenia (61%), neutropenia (43%; grade ≥3, 5%), bronchitis (41%), diarrhea (40%), and muscle spasms (39%) were the most common adverse events.

In a phase II trial of patients with relapsed/refractory indolent NHL (n = 43), lenalidomide monotherapy induced an ORR of 23% (7% CR).¹¹⁶ The ORR was 27% among the subgroup of 22 patients with FL. The median duration of response was longer than 16 months and has not been reached. Median PFS for all patients was 4 months. Lenalidomide monotherapy is recommended for patients who are not candidates for anti-CD20 mAb therapy.

Rituximab or Obinutuzumab

Monotherapy with rituximab and obinutuzumab also has demonstrated activity in patients with relapsed or refractory disease and are included as options for second-line therapy (other recommended regimens).¹¹⁷⁻¹¹⁹

In a multiinstitutional study of 166 patients with relapsed/refractory FL, rituximab monotherapy resulted in a response rate of 48%.¹¹⁷ The median follow-up of 12 months and the estimated median time to progression was 13 months in patients with responding disease. Grade ≥3 infusion-related reactions were reported in 12% of patients.

The phase II randomized GAUSS study evaluated the efficacy of obinutuzumab and rituximab in patients with relapsed indolent lymphomas with previous response to a rituximab-containing regimen (n = 175; FL, n = 149).¹¹⁹ ORR was higher with obinutuzumab compared to rituximab in patients with FL (45% vs. 33%; P = .08). However, this did not translate into improvement in PFS. At a median follow-up period 32 months, the 2-year PFS rates were 46% (median PFS was 18 months) and 50% (median PFS was 25 months) for obinutuzumab and rituximab, respectively.

Obinutuzumab was also associated with a higher rate of infusion-related reactions (74% vs. 51%) than rituximab.

Second-Line Consolidation or Extended Dosing

Two large, randomized trials have demonstrated a PFS advantage with rituximab maintenance over observation following second-line therapy.^{120,121}

In a prospective phase III randomized study by the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), rituximab maintenance after second-line treatment with RFCM significantly prolonged duration of response in the subgroup of patients with recurring or refractory FL (n = 81); median PFS with rituximab maintenance was not reached compared with 26 months in the observation arm (P = .035).¹²⁰

In a phase III randomized Intergroup trial (EORTC 20981) in patients with relapsed or resistant FL (n = 334) responding to CHOP or RCHOP induction therapy, rituximab maintenance significantly improved median PFS (4 years vs. 1 year; P < .001) compared with observation alone.¹²¹ This PFS benefit was observed regardless of the induction therapy employed (CHOP or RCHOP). With a median follow-up of 6 years, the 5-year OS rate was not significantly different between study arms (74% vs. 64%, respectively).¹²¹ In the GADOLIN study (discussed above), obinutuzumab maintenance following second-line therapy with bendamustine plus obinutuzumab improved PFS in patients with rituximab-refractory FL.^{111,112}

In a randomized study that evaluated the benefit of rituximab maintenance versus rituximab retreatment at progression in patients with indolent lymphomas previously treated with chemotherapy (n = 114),

rituximab maintenance significantly improved PFS compared with rituximab retreatment (31 months vs. 7 months; $P = .007$).¹²² However, the duration of benefit was similar in both treatment groups (31 months vs. 27 months). Therefore, either approach (maintenance or rituximab retreatment at progression) could be beneficial for this patient population.

Patients achieving CR or PR to second-line or subsequent therapy can either be observed or treated with optional consolidation or extended therapy.

- Rituximab maintenance (one dose every 12 weeks up to 2 years) is included with a category 1 recommendation.^{120,121,123} However, the panel recognizes that the efficacy of rituximab maintenance in the second-line setting would likely be impacted by a patient's response to first-line maintenance with rituximab. The clinical benefit of rituximab maintenance in the second-line setting is likely very minimal in patients with POD during or within 6 months of first-line maintenance with rituximab.
- Obinutuzumab maintenance (1 g every 8 weeks for a total of 12 doses) is preferred for patients with rituximab refractory disease, which includes POD on or within 6 months of prior rituximab therapy.^{111,112} HDT/ASCR is an appropriate consolidative therapy for patients with second or third remission.
- HDT/ASCR as consolidation therapy has been shown to prolong OS and PFS in patients with relapsed or refractory disease.¹²⁴⁻¹²⁹
- Allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) results in lower relapse rates than HDT/ASCR, but it is associated with high transplant-related mortality (TRM) rate.^{128,130,131} Allogeneic HCT may also be considered for highly selected patients.

Clinical follow-up with a complete physical exam and laboratory assessment (every 3 to 6 months for the first 5 years, and then annually [or as clinically indicated]) is recommended. Surveillance imaging with CT scans can be performed no more than every 6 months up to the first 2 years following completion of treatment, and then no more than annually (or as clinically indicated) thereafter.

Referenzen

115. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31296423>.

116. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805688>.

117. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy for Relapsed Indolent Lymphoma: Half of Patients Respond to a Four-Dose Treatment Program. *J Clin Oncol* 2023;41:154-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36603541>.

118. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Celigny P, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013;31:2920-2926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835715>.

119. Sehn LH, Goy A, Offner FC, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282650>.

121. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439641>.

122. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23:1088-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657401>.

123. Rule S, Barreto WG, Briones J, et al. Efficacy and safety assessment of prolonged maintenance with subcutaneous rituximab in patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results of the phase III MabCute study. *Haematologica* 2022;107:500-509. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34134469>.

124. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517188>.

125. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515573>.

126. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559872>.
127. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486862>.
128. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921646>.
129. Metzner B, Pott C, Muller TH, et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2021;107:543-552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34288114>.
130. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:667-678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692607>.
131. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893748>.

Third-line Therapy

Axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel are the two anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies that are FDA-approved for relapsed/refractory FL after ≥ 2 prior systemic therapy regimens.^{132,133}

Tazemetostat (EZH2 inhibitor) is FDA-approved for relapsed/refractory FL after ≥ 2 prior systemic therapies.¹³⁴ Copanlisib is the only PI3K inhibitor that is FDA-approved for the treatment of relapsed or refractory indolent lymphomas and has also been shown to be effective for patients with disease relapse ≤ 2 years after first-line therapy.¹³⁵ Copanlisib and tazemetostat are appropriate third-line treatment options for patients whom are not eligible for CAR T-cell therapy.

Other PI3K inhibitors including duvelisib, idelalisib, and umbralisib had previously received accelerated FDA approval for relapsed/refractory FL based on the improved ORR and PFS as shown in preliminary clinical trials.¹³⁶⁻¹³⁹ However, there was later a voluntary withdrawal of this FDA indication for duvelisib, idelalisib, and umbralisib based on the substantial toxicity of PI3K inhibitors having a detrimental impact on OS in recent clinical trials; these are not recommended for the treatment of relapsed/refractory FL.¹⁴⁰

Bispecific T-cell engagers (CD20/CD3) represent a novel immunotherapeutic approach for the treatment of heavily pretreated FL, including disease relapse following CAR T-cell therapy, and mosunetuzumab is approved for relapsed/refractory FL.^{141,142}

Copanlisib

In the CHRONOS-1 trial (142 patients with relapsed/refractory indolent NHL after ≥ 2 prior lines of therapy), copanlisib resulted in an ORR of 59% in the subgroup of 104 patients with FL (14% CR; 44% PR) and the median duration of response was 12 months. The median PFS and OS were 11 months and not reached, respectively.¹⁴³ The 2-year follow-up data also confirmed these results. The ORR was 61% (20% CR; 39% PR) and the median PFS and OS were 13 months and 43 months, respectively.¹³⁵ Among the 98 patients with FL and POD within 24 months, the ORR was 60% (22% CR; 38% PR), which was not significantly different from ORR of 59% for patients with POD after 24 months; however, the CR rate was higher in the POD <24 months group (22%) compared with 18% in the POD >24 months group.¹³⁵ Grade ≥ 3 toxicities included neutropenia (24%), thrombocytopenia (7%), hyperglycemia (41%), hypertension (24%), pneumonia (15%), and diarrhea (5%).

Copanlisib is included as an option for relapsed/refractory FL after ≥ 2 prior therapies in fit patients.

Tazemetostat

In a phase II trial of 99 patients with relapsed/refractory FL (45 patients with EZH2-mutated FL; 54 patients with EZH2 wild-type) after ≥ 2 systemic therapies including PI3K inhibitor or an immunomodulatory drug, tazemetostat resulted in an ORR of 69% (13% CR; 56% PR; 29% stable disease) in the EZH2-mutated cohort (median follow-up was 22 months) and 35% (4% CR; 31% PR; 33% stable disease) in the EZH2 wild-type cohort.¹³⁴ With a median follow-up of 36 months, the median PFS was 14 months and 11 months for EZH2-mutated and EZH2 wild-type cohorts, respectively. The median OS was not reached in either cohort. The ORR was higher for patients with EZH2-mutated FL than those with EZH2 wild-type FL in all subgroups: POD within 24 months of diagnosis (POD 24; 63% vs. 25%); double-refractory disease (no objective

response to rituximab-based regimen and relapse within 6 months or refractory to alkylating agent-based chemotherapy; 78% vs. 27%); and refractory to rituximab (no objective response to rituximab-based regimens or progressive disease within 6 months of completion of rituximab-based therapy; 59% vs. 31%). Notably, this study was not designed to compare the outcomes based on the EZH2 mutation status.

Tazemetostat had a favorable toxicity profile, with thrombocytopenia (3%), neutropenia (3%), and anemia (2%) being the most common grade ≥ 3 adverse events and serious treatment-emergent adverse events (TEAEs) reported in only 4% of patients.

Tazemetostat is included as an option for third-line and subsequent therapy for patients with relapsed/refractory FL irrespective of EZH2 mutation status. Testing for EZH2 mutation status for patients with relapsed/refractory FL after 2 prior therapies is feasible using paraffin-embedded tissue and should be performed by an approved sequencing assay.

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel are the two anti-CD19 CAR T-cell therapies that are FDA-approved for the treatment of relapsed/refractory FL following ≥ 2 lines of systemic therapy based on the results of the ZUMA-5 and ELARA trials (described below). ZUMA-5 was a phase II trial that evaluated the efficacy of axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed/refractory indolent lymphoma (FL, $n=127$; MZL, $n = 31$) after ≥ 2 prior lines of systemic therapy. Axicabtagene ciloleucel resulted in an ORR of 92% (74% CR) among the 104 patients with indolent lymphoma evaluable for efficacy (FL, $n =84$; MZL, $n = 20$).¹⁴⁴

The ORR was 94% (80% CR) for patients with FL (median age was 61 years; 38% of patients had ECOG PS 1; 86% of patients had stage III/IV disease). In an updated analysis, with a median follow-up of 41 months, the estimated 36-month OS and lymphoma-specific PFS rates were 75% and 65%, respectively, for all patients with indolent lymphoma and the response rates were similar to that reported earlier.¹³² Among patients with FL, the median PFS was not reached in patients without POD24 and 40 months in patients with POD24. Cytopenias and infections were the most common grade ≥ 3 adverse events reported in 70% and 18% of patients, respectively.¹⁴⁴ Grade ≥ 3 cytokine release syndrome (CRS) and neurologic events were reported in 7% and 19% of patients, respectively. Notably, deaths due to adverse events occurred in 3% patients, one of which was due to treatment-related multisystem organ failure.

The phase II ELARA trial evaluated tisagenlecleucel in patients with relapsed/refractory FL after ≥ 2 lines of systemic therapy including an anti-CD20 mAb and an alkylating agent or disease relapse after HDT/ASCR.^{133,145} At a median follow-up of 29 months, among the 94 evaluable patients, the ORR was 86% (68% CR) and the median PFS was not reached.¹⁴⁵ The estimated 24-month PFS and OS rates were 57% and 88%, respectively. Elevated tumor burden at baseline, POD24, and >4 nodal areas at inclusion were associated with inferior long-term outcomes. After a median follow-up of 17 months, grade ≥ 3 CRS, neurological events, and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) were reported in 49%, 37%, and 4% of patients, respectively (with no safety signals reported with longer follow-up).¹³³ Axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel are included as options for third-line and subsequent therapy for relapsed/refractory FL in fit patients.

Mosunetuzumab

In a single-arm, multi-center, phase II study ($n = 90$), mosunetuzumab (intravenous; fixed duration treatment) resulted in high response rates and durable remissions in patients with relapsed or refractory FL after ≥ 2 lines of therapy including an anti-CD20 mAb and an alkylating agent.¹⁴¹ The ORR assessed by the institutional review committee (IRC) was 80% (60% CR). Patients achieving a CR after 8 cycles completed treatment with no additional cycles, whereas those with a PR or stable disease received a total of 17 cycles. Mosunetuzumab resulted in favorable response rates across all subgroups including those with high-risk disease and EZH2 mutated FL. At the median follow-up of 18 months, IRC-assessed median PFS was 18 months. The estimated EFS and OS rates were 61% and 90%, respectively. The updated follow-up data also confirmed durability of responses and safety profile of mosunetuzumab.¹⁴² In addition, the efficacy of mosunetuzumab was also better compared to the patient's last prior therapy. After a median follow-up of 27 months, the investigator-assessed ORR was 78% (60% CR) compared to 56% (36% CR) for last prior therapy. The median PFS was not reached for mosunetuzumab compared to 13 months for last prior therapy. The estimated 24-month PFS rates were 51% and 24% for mosunetuzumab and last prior therapy, respectively.

CRS (42%), fatigue (37%), headache (30%), and pyrexia (28%) were the most common grade 1–2 events. Grade 3–4 neutropenia was reported in 13% of patients.¹⁴² CRS (grade 1–2) was predominantly confined to cycle 1 of step-up dosing. Among the 42% of patients who developed CRS, grade 3 was reported in 2% of patients and it resolved in all patients.

Corticosteroids or tocilizumab were used for the management of CRS in 15% and 8% of patients, respectively, and combination of both was used in 10% of patients. ICANS were very rare and all were low

grade (grade 1–2 confusion rate was reported in 3% of patients with no incidences of aphasia, seizures, encephalopathy, or cerebral edema). The safety profile enables the outpatient administration of mosunetuzumab.

Mosunetuzumab is recommended as an option for relapsed/refractory FL after ≥ 2 prior lines of therapy.

Referenzen

132. Neelapu SS, Chavez J, Sehgal AR, et al. 3-Year Follow-up Analysis of ZUMA-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood* 2022;140:10380-10383. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-156120>.
133. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34921238>.
134. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33035457>.
135. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol* 2020;95:362-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31868245>.
136. Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30742566>.
137. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450858>.
138. Gopal AK, Kahl BS, Flowers CR, et al. Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy. *Blood* 2017;129:3037-3039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325864>.
139. Fowler NH, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, a Dual PI3Kdelta/CK1epsilon Inhibitor in Patients With Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39:1609-1618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33683917>.
140. Richardson NC, Kasamon Y, Pazdur R, Gormley N. The saga of PI3K inhibitors in haematological malignancies: survival is the ultimate safety endpoint. *Lancet Oncol* 2022;23:563-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35429996>.
141. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23:1055-1065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35803286>.
142. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study [abstract]. *Blood* 2022;140:1467-1470

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2023) am 26.09.2023

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR "small cleaved cell") AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	#7 OR #8
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	[mh "Lymphoma, B-Cell"]
13	((b-cell OR bcell OR "double-hit" OR Burkitt) AND lymphoma*):ti,ab,kw
14	(BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBl):ti,ab,kw
15	#12 OR #13 OR #14
16	#6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #15
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]

#	Suchfrage
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]

#	Suchfrage
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
14	(#13) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.09.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
 3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphomas; Version 1.2024 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 29.01.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-018

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	12. Februar 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
<p>treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (r/r FL) after two or more lines of systemic therapies</p> <p>Die vorläufige deutsche Übersetzung lautet: Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms (FL) nach zwei und mehr systemischen Behandlungslinien</p>
Fragen zur Vergleichstherapie
<p>Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i></p>
<p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i></p>
<p><i>Hinweis: Der Text wurde in freier Form verfasst, weil zusätzliche Fragen beantwortet werden.</i></p> <p>Bei einem Rezidiv eines folliculären Lymphoms (FL) sollte zunächst eine Lymphknotenbiopsie oder (wenn ohne Komplikationen gut möglich) eine Lymphknotenexstirpation erfolgen. Diese Untersuchung ist aus vielen Gründen sinnvoll. Sie dient dazu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ den erneuten Nachweis der Grunderkrankung (FL) in der gleichen histologischen Ausprägung zu erbringen; ➤ weitere molekulare und molekulargenetische Eigenschaften des FL zu sichern; ➤ die nicht seltene Transformation in ein aggressives Lymphom (ein FL Grad 3 oder ein DLBCL) zu erkennen;

- ein „composite lymphoma“ als die gleichzeitige Existenz verschiedener (niedrig- oder hochmaligner Entitäten auszuschließen);
- nachzuweisen, ob CD20 oder andere therapeutische Targets im Lymphomgewebe nachgewiesen werden können (intensiv mit CD20-MAB vorbehandelte FL können CD20-negativ sein).

Alle diese am Rezidivgewebe gewonnenen Informationen sind deshalb von Bedeutung, weil sie in Veränderungen in der Lymphomtherapie resultieren (z. B. der Verzicht auf Rituximab auf ein im Rezidiv CD20-negatives FL).

Wie bei der Erstlinienbehandlung wird erst beim Auftreten krankheitsbedingter Beschwerden oder (auch bei noch asymptomatischen Patienten) bei unmittelbar bevorstehenden schweren Gesundheitsstörungen – etwa durch ein Bulk-Lymphom in der Leberpforte oder im Mesenterium oder im Bereich der Harnleiter – therapiert (1, 2).

Falls eine Therapieindikation besteht, wird als nächstes der Allgemeinzustand (ECOG) und die Organfunktion geprüft, um zu entscheiden, welche Therapieplattform für den Patienten geeignet ist. Bei schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 3–4) kommen eine Behandlung mit Rituximab als Monotherapie, die Kombination aus Rituximab + Lenalidomid, die Gabe von Chlorambucil oder (bei sehr alten, fragilen oder komorbiden Patienten) eine rein supportive Therapie (Best Supportive Care, BSC) in Betracht.

Bei fitten Patienten, unabhängig vom Alter, sind verschiedene Therapieoptionen gegeben: Falls der Patient weiterhin CD20 auf seinen Lymphomzellen exprimiert, ist Mosunetuzumab eine Therapieoption, weiterhin CD19-spezifische CAR-T-Zellen, in diesem Fall Tisagenlecleucel sowie für fitte Patienten bis zu einem Alter von ca. 65 Jahren eine allogene Stammzelltransplantation. Weitere Therapieoptionen sind Rituximab + Lenalidomid oder eine Chemoimmuntherapie, bestehend aus Rituximab + CHOP, Rituximab + Bendamustin, Rituximab + CVP oder die Kombination aus Obinutuzumab mit den genannten Chemotherapie-Komponenten. Hier ist zu berücksichtigen, welche Vortherapien der Patient erhalten hat und ob es sich um eine potenziell chemorefraktäre Erkrankung handelt.

Konkret hängt die Entscheidung für oder gegen eine dieser verschiedenen Behandlungen von den folgenden Faktoren ab:

- zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose (POD24 – Progression of Disease within 24 months);
- zeitlicher Abstand vom Ende der letzten Therapie bis zum Auftreten des aktuellen Rezidivs (Remissionsdauer);
- Zahl und Art (Intensität) der vorangegangenen Behandlungen;
- Verträglichkeit beziehungsweise Nebenwirkungen der bisherigen hämatologischen Behandlungen (insbesondere Schädigung des Knochenmarks, immunologische Defekte, sekundäre Infektionen und – etwa kardiale und neurologische – Organtoxizität).

Die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel kann gemäß dem Zulassungsstatus erst ab dem 3. Rezidiv erfolgen (3). Idelalisib als zugelassener PI3K-Inhibitor wird zwar bei den Leitlinien der DGHO in der Liste der Therapiemodalitäten besprochen, im Flowsheet jedoch nicht erwähnt (1).

Die amerikanischen Guidelines des NCCN enthalten neben den oben genannten Behandlungsmöglichkeiten weitere zusätzliche Vorschläge:

- die Kombination aus Chlorambucil + Rituximab;
- Lenalidomid + Obinutuzumab;
- Tazemetostat (in Deutschland nicht für das FL zugelassen (4));
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzellrescue;
- Copanlisib (ebenfalls in Deutschland nicht erhältlich (5)).

Ist es in der Versorgung in Deutschland üblich, dass die Patientinnen und Patienten nach ein oder zwei Chemoimmuntherapien eine weitere Chemoimmuntherapie erhalten?

Die Therapie des rezidierten FL ist eine individuelle Entscheidung und hängt von vielen Faktoren ab: Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie Komorbiditäten und Organschäden, Zahl und Art der vorausgegangenen Behandlungen sowie zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose und Erreichen einer Behandlungsbedürftigkeit und Remissionsdauer zwischen den Behandlungen, Patientenwunsch/-präferenz sowie örtliche Kapazitäten auch für und Erfahrung mit einer intensiven hämatologischen Therapie (allogene Stammzelltransplantation, CAR-T-Zell-Therapie).

Bis zur Zulassung von immuntherapeutischen Optionen, z. B. Mosunetuzumab oder CD19-spezifische CAR-T-Zellen, war es durchaus gängige Praxis, dass Patienten mit einer Chemoimmuntherapie oder auch einer alleinigen Immuntherapie (Rituximab, Obinutuzumab) behandelt werden. Entsprechend dem Krankheits- und Therapieverlauf hat sich durch die Zulassung von Mosunetuzumab und CD19-spezifischen CAR-T-Zellen der Therapiealgorithmus geändert – viele Patienten erhalten nicht eine erneute Chemoimmuntherapie, sondern eine T-Zell-basierte Immuntherapie.

Welche Therapieoptionen sind im Anwendungsgebiet konkret unter der Chemoimmuntherapie zu fassen?

Zur eigentlichen Chemoimmuntherapie zählen die Gabe eines gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpers (Rituximab oder Obinutuzumab) zusammen mit verschiedenen Chemotherapeutika. Dabei sind folgende Kombinationen etabliert (1):

- Obinutuzumab + Bendamustin;
- Obinutuzumab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP);
- Obinutuzumab + Chlorambucil;
- Obinutuzumab + Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP);
- Rituximab + Bendamustin;
- Rituximab + Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP);
- Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP).

Die Kombination aus Rituximab + Lenalidomid zählt nicht im engeren Sinne dazu, da Lenalidomid ein Immunmodulator und kein Chemotherapeutikum ist (6).

Wie ist derzeit der Stellenwert von Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab im benannten Anwendungsgebiet in der Versorgungspraxis in Deutschland?

Die Registerstudie MZoL-FL 2019 gibt als primäres Prüfziel unter anderem die Frage nach der Behandlungsstrategie bei Marginalzonenlymphom und FL und nach dem Therapieergebnis der gewählten Strategie vor (7). Seit der Zulassung von Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel sind Patienten – insbesondere mit kurzer Remissionsdauer nach Chemoimmuntherapie – vermehrt mit diesen beiden Produkten behandelt worden.

Wie sind die Chemoimmuntherapien gegenüber den neuen zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zu bewerten?

Bei der Beantwortung dieser Frage sind einige Limitationen zu beachten:

- Es gibt keine prospektiven Studien, die randomisiert die Wirksamkeit einer Chemoimmuntherapie mit entweder Mosunetuzumab oder Tisagenlecleucel vergleichen.
- Bisher wurden Chemoimmuntherapien vor allem in der Erstliniensituation untersucht – vergleichende Studien zwischen den einzelnen Regimes in der Zweit- oder Drittlinienbehandlung fehlen bisher.
- Bisher wurden Mangels randomisierter Studien zwei alternative Analysen als Surrogat durchgeführt: i) Propensity Score Matching (für CD19-spezifische CAR-T-Zellen) und ii) Vergleich des PFS nach Mosunetuzumab vs. PFS der letzten Vortherapie.
- Es fehlen Studien zur Sequenz der verschiedenen Schemata nach dem Auftreten von Rezidiven nach CAR-T-Zell-Therapie.

Damit bleibt nur eine orientierende Einschätzung durch Gegenüberstellung von Studienergebnissen:

- Mosunetuzumab erreichte bei 65 Patienten mit FL nach einem Median von drei Vorbehandlungen in einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie ein Gesamtansprechen von 66,2 % und eine komplette Remission von 48,5 %, was im Median 16,8 Monate bei allen Patienten und 20,4 Monate bei Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, anhielt (8).
- Mosunetuzumab führte nach einem Median von drei vorangegangenen Behandlungen zu einem kompletten Ansprechen bei 54 von 90 Patienten (60,0 %) in einer einarmigen multizentrischen Phase-II-Studie; das mediane Follow-up lag bei 18,3 Monaten (9). Nach 24 Monaten waren noch 79,5 % der Patienten mit komplettem Ansprechen in Remission ihres FL (10).
- In einer weiteren Studie wurden die Ergebnisse von Budde et al. (9) mit einer Real-world-Behandlung von Patienten mit drei oder mehr vorangegangenen Therapien verglichen, die bei ihrem Rezidiv eine dem jeweiligen Standard entsprechende konventionelle Behandlung erhielten und damit als externe Kontrolle fungieren konnten (11). Dabei war die Rate des Gesamtansprechens gleich (Mosunetuzumab [M]: 80 % von 90 Patienten; konventionelle Behandlung [kB]: 75 % von 87 Patienten), die Rate des kompletten Ansprechens war mit Mosunetuzumab jedoch signifikant höher (M: 60 %; kB: 33 %). Auch das mediane progressionsfreie Überleben war signifikant länger (M: 17,9 Monate; kB: 10,1 Monate). Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen nicht erreicht (11).
- Tisagenlecleucel führte bei 69,1 % von 97 Patienten in der Drittliniensituation zu einer kompletten Remission und bei 86,2 % zu einem Ansprechen, die Studie war eine multizentrische einarmige Phase-II-Studie (ELARA Studie), das mediane Follow-up betrug 16,6 Monate (12). Diese Ergebnisse setzten sich auch nach einem medianen Follow-up von 28,9 Monaten fort: Das Ansprechen betrug 64,6 % und die Rate der kompletten Remissionen 77,8 % (13).
- Axicabtagen-Ciloleucel zeigte in der ZUMA-5-Studie, einer einarmigen multizentrischen Phase-II-Untersuchung, bei 86 Patienten mit FL eine Ansprechrate von 94 % und ein komplettes Ansprechen von 79 % der Patienten; das mediane Follow-up betrug 17,5 Monate.

- Beim Einsatz einer Chemoimmuntherapie in der Erstliniensituation (1) lagen die Remissionsraten bei 81 % (Rituximab + CVP) (14) bis 96 % (Rituximab + CHOP) (15), das mediane Gesamtüberleben betrug 89 Monate mit Rituximab + CVP (14) und bis zu 97,3 Monate mit Rituximab + CHOP (15).
- In der Phase-III-Studie GADOLIN, die randomisiert, kontrolliert und multizentrisch prospektiv die Kombination von Obinutuzumab + Bendamustin mit Bendamustin alleine bei Patienten mit Rituximab-refraktären niedrig malignen Lymphomen verglich, waren die Gesamtansprechrate mit 79 % versus 77 % und die Rate kompletter Remissionen mit jeweils 17 % nicht unterschiedlich (16), das mediane Gesamtüberleben wurde jedoch bei einem medianen Follow-up von 31,8 Monaten mit der Kombination nicht erreicht, bei Bendamustin alleine betrug es 53,9 Monate (17).

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine abschließende Bewertung der neuen zugelassenen Therapieoptionen noch nicht möglich ist. Jedoch sind die Ergebnisse mit Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und auch Axicabtagen-Ciloleucel ermutigend.

Randomisierte vergleichende Studien, die dies mit konventioneller Chemoimmuntherapie vergleichen, fehlen. Aufgrund der Daten zu Toxizitäten, Nebenwirkungen, Remissionsraten und Überlebensraten steht zu erwarten, dass diese Studien nicht durchgeführt werden. Wichtig ist anzumerken, dass das Toxizitätsprofil der neuen Substanzen sehr günstig ist und die Therapie mit einer geringeren Rate von höhergradigen immunassoziierten Nebenwirkungen im Vergleich zu den aggressiven Lymphomen verbunden ist

Außerdem ist das FL eine Erkrankung, bei der die Abschätzung der Wirksamkeit und Toxizität einer Behandlung mindestens fünf Jahre, besser noch zehn Jahre Beobachtungszeit nach Therapieabschluss benötigt. Diese Zeit ist bei den neuen zugelassenen Therapieoptionen noch nicht vergangen. Daher sind Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sehr vielversprechende Optionen für Patienten, die bereits Chemoimmuntherapien erhalten haben und mit konventionellen Therapeutika häufig nicht mehr in Remission zu bringen sind.

Referenzliste:

1. Buske C, Dreyling M, Herfarth K, Illert AL, Neumeister P, Pott C et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Onkopedia-Leitlinie Follikuläres Lymphom; April 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
2. Singh D, Singh A, Mukkamalla SKR. Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589677/>.
3. Kite Pharma EU B.V., Gilead Sciences GmbH. Fachinformation „Yescarta®“; Juli 2023.
4. European Medicines Agency. EU/3/18/2004: Orphan designation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Tazemetostat. London, 8.5.2028. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2004.
5. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023. J Natl Compr Canc Netw 2023; 21(11):1118–31. doi: 10.6004/jnccn.2023.0057.
6. Wikipedia: Lenalidomid. 8.10.2023. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Lenalidomid>.

7. Kompetenznetz Maligne Lymphome: Follikuläres Lymphom. [Stand: 20.11.2023]. Verfügbar unter: <https://lymphome.de/studien/follikulaeres-lymphom>.
8. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon S-S, Yoon DH et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2022; 40(5):481–91. doi: 10.1200/JCO.21.00931.
9. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(8):1055–65. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7.
10. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study, *Blood* 2022;140(Suppl. 1):1467-70. doi: 101182/blood-2022-157691.
11. McGough SF, Shamas N, Wang J, Jaber M, Swarup B, Zumofen MHB et al. An External Control for Mosunetuzumab Using Real-World Data in Follicular Lymphoma in the Third or Subsequent Lines of Systemic Therapy. *Blood* 2022;140(Suppl. 1):3658-60. doi: 101182/blood-2022-159640.
12. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; 28(2):325–32. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0.
13. Dreyling M, Dickenson M, Lopez JM, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M et al. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial, *Blood* 2022;140(Suppl. 1):1459-63. doi: 101182/blood-2022-158024.
14. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4):1417–23. doi: 10.1182/blood-2004-08-3175.
15. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106(12):3725–32. doi: 10.1182/blood-2005-01-0016.
16. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trnėny M, Bouabdallah K et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8):1081–93. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
17. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trnėny M, Bouabdallah K et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(22):2259–66. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-018

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Datum	19. März 2024

Indikation
treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (r/r FL) after two or more lines of systemic therapies Die vorläufige deutsche Übersetzung lautet: Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms (FL) nach zwei und mehr systemischen Behandlungslinien
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Das folliculäre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Auch im Rezidiv nach zwei oder mehr systemischen Therapien besteht eine Behandlungsindikation erst beim Auftreten krankheitsassoziiierter Symptome.</p> <p>Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen.</p> <p>Die Wahl des Therapieschemas erfolgt nach ärztlicher Maßgabe in Abhängigkeit von den vorhergehenden Therapien, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten. Zu den Optionen beim behandlungspflichtigen FL nach mindestens zwei Vortherapien gehören:</p> <ul style="list-style-type: none">- Mosunetuzumab- Tisagenlecleucel- Rituximab + Lenalidomid- Rituximab + Chemotherapie- Allogene Stammzelltransplantation- Zanubrutinib + Obinutuzumab (Zulassung 11/2023)- Axicabtagen Ciloleucel (nach mindestens 3 Vortherapien)- (Idelalisib, nach mindestens 3 Vortherapien).

Hinweis: Zu den nachgereichten Fragen nehmen wir unter „Gibt es Kriterien für ...“ detailliert Stellung.

Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich nach unserer letzten Stellungnahme zu dieser Indikation erweitert.

Stand des Wissens

Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden:

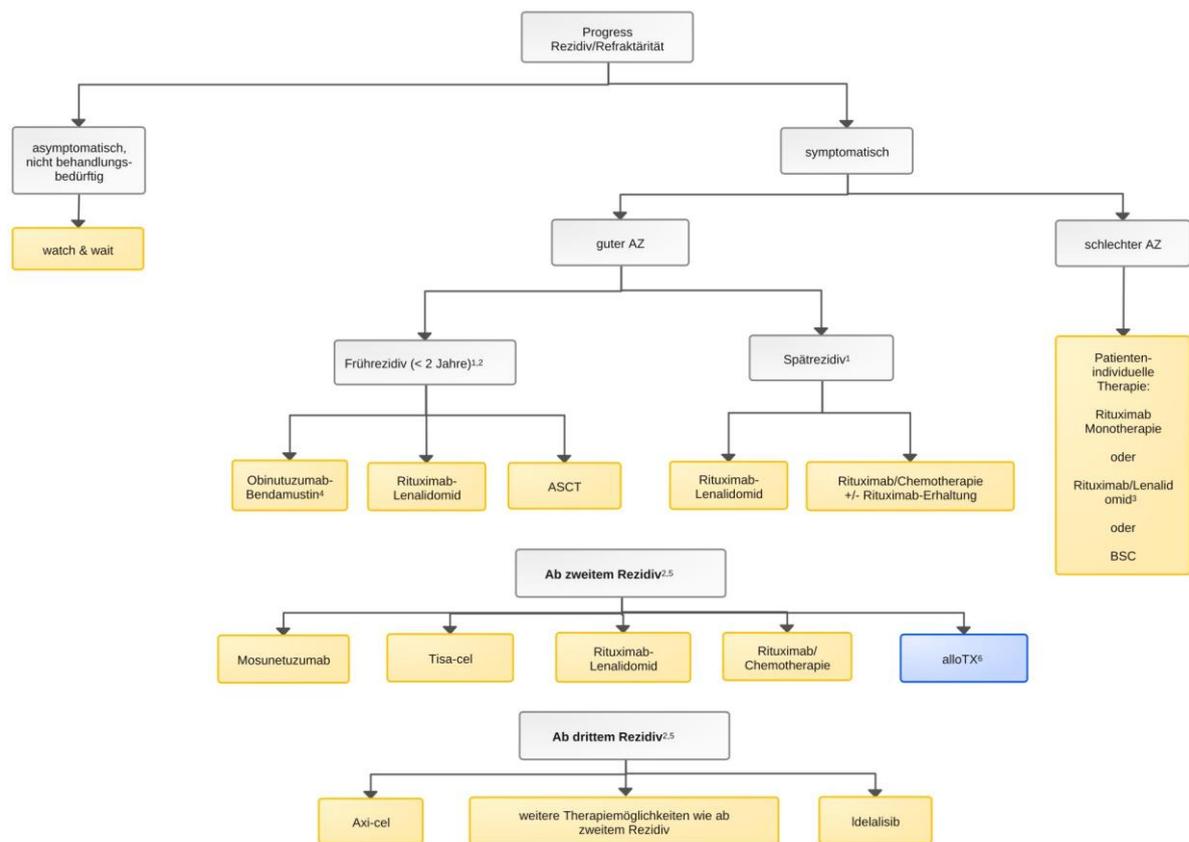
- klassisches folliculäres Lymphom (cFL), ca. 85%,
- folliculäres großzelliges Lymphom (FLBL) und
- folliculäres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL).

Die Graduierung (FL Grad 1 - 3a, 3b) wird nicht mehr empfohlen. Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Patientinnen und Patienten (Pat.) ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Folliculäre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr. Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2, 3]. Der derzeit gültige Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2]:

Abbildung 1: Rezidivtherapie des Folliculären Lymphoms [2]

Rezidivtherapie des Follikulären Lymphoms



Legende:

— kurative Therapieintention; — palliative Therapieintention;
 watch & wait - abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung;
 BSC - Best Supportive Care;

ASCT - autologe Stammzell-Transplantation

Tisa-Cel, Axi-Cel - CAR-T-Zelltherapie

¹ nach initialer Immunchemotherapie

² Teilnahme an klinischen Studien empfohlen

³ ggf. dosisreduziert, reduzierte Anzahl Zyklen

⁴ bei Rituximab Refraktarität

⁵ in Abhängigkeit von Vortherapie und Remissionsdauer

⁶ vorzugsweise nach Versagen von ASCT und im Rahmen klinischer Studien

Die zugrunde liegende Evidenz und die Umsetzung in die Therapieempfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie ein möglicher Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach Therapieende kann erneut ein präferentiell alternatives Chemotherapie-Regime erwogen werden. Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe auf, führte die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie, gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47; Median 15,4 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,62; Median nicht erreicht) [4]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann (CD3-CD20 bi-spezifische Antikörper, CAR-T Zelltherapien siehe unten).
- Wenn Lenalidomid nicht im ersten Rezidiv eingesetzt wurde, ist es eine Option in einer späteren Therapielinie. Bei Pat. mit Rezidiv oder Refraktarität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren führte

Lenalidomid/Rituximab nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In beiden Studienarmen lag die Überlebensrate bei 89% [5, 6]

- Bei FL-Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen, der in einer einarmigen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% und eine Rate kompletter Remissionen von 60% erreichte [7]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in dieser Studie 17.9 Monate.
- In derselben Indikation ist das CAR-T Zellprodukt Tisagenlecleucel zugelassen worden. Es erzielte eine Rate kompletter Remissionen von 69% bei einem Gesamtansprechen von 86%, das mediane PFS betrug 29,5 Monate [8]. In der Präsentation einer aktualisierten Auswertung vom Dezember 2022 war das mediane PFS nicht erreicht. Die Rate von progressionsfreien Pat. lag nach 24 Monaten bei 51,4% [12]
- Ab der dritten Therapielinie ist auf Basis einer randomisierten Phase II Studie die Kombination aus Zanubrutinib und Obinutuzumab zugelassen. Das mediane PFS betrug 28 Monate [13].
- Eine allogene Transplantation spielt beim rezidierten folliculären Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option, z. B. bei jungen Pat. mit frühem Rezidiv [9].
- Das CAR-T Zellprodukt Axicabtagen Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit rezidiertem oder refraktärem, folliculärem Lymphom (r/r FL) nach Vortherapie mit drei oder mehr systemischen Therapien. Axicabtagen Ciloleucel führte in ZUMA-5 zu Remissionsraten >90%. Die Überlebensrate nach 3 Jahren lag >70% [10]
- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Pat. mit folliculärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrate von 56% erzielt werden [11]. Die Pat. sprachen rasch nach einem Median von 1,9 Monaten an. Aufgrund erhöhter Mortalität durch opportunistische Infektionen unter einer Kombinationstherapie wird empfohlen, bei allen mit Idelalisib behandelten Pat. regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen und bei Verdacht auf eine Infektion oder Virämie die Behandlung mit Idelalisib abzubrechen. Zudem sollte bei allen Pat. eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis-jirovecii – Pneumonie erfolgen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird Idelalisib im Algorithmus erst in einer späteren Therapielinie empfohlen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, April 2023. [Follikuläres Lymphom — Onkopedia](#)
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf

4. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30097-3
5. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.00010
6. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P et al.: Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R²) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 40:3239-3245, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.00843](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00843)
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23:1055-1065, 2022. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7
8. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 38:325-332, 2022. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
9. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 124:1733-1742, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31264](https://doi.org/10.1002/cncr.31264)
10. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
11. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa131458
12. [Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received \$\geq 2\$ Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](https://ashpublications.org/blood/article/134/11/2477/447227)
13. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 41:5107-5117, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775)

Abteilung Fachberatung Medizin

Studienrecherche zum Auftrag: 2023-AbD-009 (Odronextamab)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff Odronextamab (Synonyme: REGN-1979; ZL-1307) durchgeführt.

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

2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical trials in the European Union (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt, jedoch wurden nur Studieneinträge ab Phase 2 berücksichtigt. Die Recherche wurde am 11.10.2023 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

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

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den Registerrecherchen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den identifizierten Studieneinträgen. Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>ELM-2 [1]. [NCT03888105/ Eudra-CT: 2017- 002139-41] An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an Anti CD20 x Anti- CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Status: Recruiting (20.04.2023]</p>	<p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 2, open-label, parallel assignment • 5 cohorts: <ul style="list-style-type: none"> ○ Follicular lymphoma (FL) grade 1-3a ○ Diffuse large B-cell lymphoma cohort (DLBCL): first 68 patients in the DLBCL cohort will be randomized; the remaining patients will not be randomized ○ Mantle Cell Lymphoma cohort (MCL) ○ Marginal Zone Lymphoma cohort (MZL) 	<p>N = 512 geplant</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 years old • FL grade 1-3a: Central histopathologic confirmation of the FL Grade 1 to 3a subtyping according to WHO classification (Swerdlow, 2017) • Disease-specific cohorts (e.g. DLBCL, MZL, other B-NHL cohort) that has relapsed after or is refractory to at least 2 prior lines of systemic therapy • Measurable disease on cross sectional imaging (CT, MRI) • ECOG performance status 0 or 1 	<p><u>Intervention:</u></p> <p>Odronextamab i.v. infusion [N= k.A.]</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Objective response rate (ORR) at week 52 in cohorts</p> <ul style="list-style-type: none"> • FL grade 1-3a; • MZL <p>ORR at week 36</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL • MCL • Other B-NHL <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Complete response (CR) rate • Progression-free survival (PFS) • Overall survival (OS) • Safety and tolerability • EORTC QLQ-C30 	<p><u>Studienbeginn:</u></p> <p>13.11.2019</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u></p> <p>19.12.2025</p> <p><u>Geplantes Studienende:</u></p> <p>05.02.2028</p>	Nein

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Other B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) <p><u>Beobachtungsdauer:</u> Nicht genau spezifiziert, längste Endpunkterhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Approximately 194 weeks <p><u>Ort:</u> Australia, Canada, China, France, Germany, Italy, Japan, Korea, Republic of, Poland, Singapore, Spain, Taiwan, United Kingdom, United States</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adequate bone marrow, hepatic, and renal function <p><u>Relevante Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior treatment with any chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy • Prior treatment with an anti-CD20 x anti-CD3 bispecific therapy 		<ul style="list-style-type: none"> • FACT-Lym • EQ-5D-3L (EQ VAS) 		
<p>Glo-BNHL [2]. [NCT05991388] A Global Study of Novel Agents in Paediatric and</p>	<p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase II (efficacy)/III (extension, confirmatory), 	<p>N = 210 (geplant)</p> <p><u>Relevante Einschlusskriterien</u></p>	<p>At Initiation of the trial</p> <p><u>Treatment Arm I:</u> Odronextamab [N= k.A.]</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment Arm I: objective response (OR: CR+PR) after 12 	<p><u>Geplanter Studienbeginn:</u> 10.2023</p>	nein

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
Adolescent Relapsed and Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (Glo- BNHL) <i>Status: not recruiting (14.08.2023]</i>	nonrandomized, parallel assignment, open- label <ul style="list-style-type: none"> Platform trial with adaptive Bayesian design Go/NoGo decision relevant to the target population enrolled in each treatment arm It allows for the discontinuation of an agent if the observed trial data demonstrate a high probability that the novel agent is ineffective at any time, allowing the next agent in the pipeline to be introduced. 	<ul style="list-style-type: none"> ≤25 years old at the time of trial entry Histologically proven mature B-NHL (DLBCL, Burkitt Lymphoma/Leukaemia or atypical Burkitt/Burkitt-like lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, and mature B-NHL/not otherwise specified at initial diagnosis Radiologically and/or histologically proven B-NHL in first relapse (only one prior line of therapy) or subsequent relapse (more than one prior line of therapy) or refractory (*) B-NHL. (Note: relapses following prior targeted therapy must 	<ul style="list-style-type: none"> i.v. infusion weekly for 12 weeks, then every two weeks until nine months, and every four weeks thereafter until progression or for a maximum of two years <p><u>Treatment Arm II:</u> ADC with Standard Chemotherapy –with modified R-ICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> Loncastuximab tesirine Rituximab Ifosfamide Carboplatin Etoposide Etoposide Phosphate Dexamethasone 	<p>weeks of treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> Treatment Arm II: CR after end of Cycle 2 and Cycle 3 of treatment (each cycle is 28 days)] Treatment Arm III: k.A. <p><u>Weitere Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Event-free survival time (EFS) PFS OS Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) Adverse events of special interest (AESI) 	<p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 10.2030</p> <p><u>Geplantes Studienende:</u> 10.2032</p>	

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

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
	<p>or for a maximum of two years</p> <p><u>Studienort</u> k.A.</p>	<p>site of disease. Any standard method of assessment is acceptable i.e. cytomorphology, low cytometry and/or immunohistochemis- try);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ or, dependent on treatment arm, evaluatable Central Nervous System (CNS) only disease (evaluatable by imaging or Cerebrospinal Fluid (CSF) analysis) ● Performance status ≥50 using Karnofsky or Lansky performance scores ● Life expectancy of ≥8 weeks <p><u>(*) Refractory disease:</u></p>				

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> • Patients who do not achieve PR or CR with last therapy • Patients with partial response to last therapy (biopsy proven), with no evidence of progression <p><u>Relevante Ausschlusskriterien</u></p> <p><i>Treatment arm I only:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients within 28 days of any CAR-T cell therapy or other cellular therapies • Prior treatment with CD20 x CD3 bispecific therapy 				

4 Zusammenfassung

Es wurden insgesamt 2 Studien identifiziert.

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

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

Referenzen

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

Studienregisterrecherchen

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

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

Suchoberfläche: Advanced Search

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

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

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

Suchoberfläche: Search

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

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

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

Suchoberfläche: Advanced Search; Basic Search

Suchstrategie:

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

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

Suchoberfläche: Search

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

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

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

Suchoberfläche: Basic Criteria

Suchstrategie:

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

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

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

Suchoberfläche: Search

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

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

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

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

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

Follikuläres Lymphom bei Erwachsenen

Bewertung gemäß § 35a SGB V

RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN

Projekt: I23-08

Version: 1.0

Stand: 26.10.2023

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Follikuläres Lymphom bei Erwachsenen – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.09.2023

Interne Projektnummer

I23-08

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

Lymphom – Follikuläres, Register, Informationsspeicherung und -Retrieval

Keywords

Lymphoma – Follicular, Registries, Information Storage and Retrieval

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Lampert
- Elke Hausner
- Siw Waffenschmidt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern	4
4.2 Informationsbeschaffung.....	4
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	4
4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	5
4.3 Informationsbewertung.....	5
5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
6 Literatur	9
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung	11
Anhang B Suchstrategien	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	6
Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen.....	7
Tabelle 4: Kurzdarstellung Geplante Indikationsregister / Register ohne Zentrum in Deutschland	8
Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EnCEPP	Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
FL	follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln in § 35a SGB V ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei neuen Arzneimitteln erforderlich ist, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 Verfahrensordnung des G-BA [3]). Eine systematische Recherche zu Registern im jeweiligen zu prüfenden Indikationsgebiet ergänzt die Informationsbeschaffung, sodass eine möglichst umfassende Grundlage für die Entscheidungsfindung des G-BA hinsichtlich der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung ermöglicht wird.

1-mal pro Monat wählt der G-BA ein Indikationsgebiet für die systematische Recherche zu Registern aus und beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Verantwortung für das Rechercheergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Begriffsdefinition

Ein Register im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich ist ein organisiertes System, in welchem prospektiv standardisiert Beobachtungsdaten zu einer festgelegten Population definiert über eine bestimmte Fragestellung erhoben werden [4-7]. Es können krankheitsbezogene Register oder prozedur- oder produktspezifische Register unterschieden werden [7]. Oftmals wird insbesondere im englischsprachigen Bereich der Begriff „register“ bzw. „registry“ benutzt. Dieser Begriff ist allerdings oftmals irreführend, da beispielsweise auch Studienregister wie ClinicalTrials.gov als „registry“ bzw. „study registry“ bezeichnet werden. Im Folgenden wird zur Klarstellung der Begriff „Indikationsregister“ benutzt. Darunter werden aber beispielsweise auch prozedur- oder produktspezifische Register (z. B. das EBMT Patient Registry) verstanden, die als Quasi-Indikationsregister (durch Öffnung für alle Prozeduren) unter den Indikationsregistern zu subsumieren sind. Falls aber beispielsweise keine geeigneten Register in einer bestimmten Indikation gefunden werden, können in Ausnahmefällen aber auch reine prozedur- oder produktspezifische Register aufgeführt werden.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Durchführung und Aufarbeitung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet follikuläres Lymphom (FL) bei Erwachsenen.

3 Projektverlauf

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) hat der G-BA am 26.09.2023 das IQWiG mit einer systematischen Recherche zu Registern im Indikationsgebiet FL bei Erwachsenen beauftragt.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde eine Recherche nach Indikationsregistern erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Indikationsregister erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

Einschlusskriterien	
E1	Indikationsregister dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit der relevanten Indikation
E2	Indikationsregister enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland
E3	Es sind bereits Patientinnen und Patienten in das Indikationsregister eingeschlossen und es ist noch nicht beendet.

Register, die international angelegt sind, aber noch kein Zentrum in Deutschland eingeschlossen haben sowie geplante Patientenregister, werden genannt und ggf. knapp skizziert.

In erster Linie werden Methodendokumente dargestellt, die inhaltlich das Indikationsregister beschreiben. Übersichtsartikel wurden hinsichtlich Patientenregister gesichtet, aber nicht aufgeführt.

4.2 Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung geeigneter Indikationsregister sowie Informationen zu Indikationsregistern wurde eine systematische Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt.

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

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

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
 - Orphanet
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)

- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- weitere indikationsspezifische Portale
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung

Die Rechercheergebnisse aus den berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person gesichtet. Die identifizierten Dokumente wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Darstellung der Indikationsregister notwendigen Informationen wurden aus den eingeschlossenen Dokumenten in standardisierte Tabellen extrahiert.

In diesen Tabellen werden sowohl die identifizierten Indikationsregister mit den zugehörigen Dokumenten als auch deren Charakterisierung dargestellt.

5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Suche wurden insgesamt 3 Indikationsregister identifiziert (Tabelle 2). Es liegen 2 Register vor, die die Einschlusskriterien erfüllen. Die Charakterisierung der Register findet sich in Tabelle 3. Zudem wurde 1 Indikationsregister ohne Zentrum in Deutschland identifiziert. Dieses wird in Tabelle 4 dargestellt.

Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister [8-12], die die Einschlusskriterien erfüllen. Diese Register werden nicht gesondert dargestellt, da sie bereits aus der Bearbeitung von anderen onkologischen Indikationen bekannt sind.

Die Dokumentation der Informationsbeschaffung sowie die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern finden sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen			
MZoL-FL Register	nein	ja [13]	ja [14-16]
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	nein	ja[17]	nein
Geplante Indikationsregister / Register ohne Zentrum in Deutschland			
CANTERA/LUPIAE Registry	nein	ja [18]	ja [19,20]
MzoL-FL: Marginalzonenlymphome - Follikuläre Lymphome			

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen^a

Name	MZoL-FL Register	RUBIN
URL	http://www.fl-register.de	k. A.
Art des Registers	nicht interventionelles prospektives Register	nationale, prospektive, longitudinale, multizentrische Registerplattform
initiiert bzw. betrieben von	German Lymphoma Alliance	iOMEDICO AG
Sponsor	Stiftung Deutsche Krebshilfe, Roche Pharma AG	iOMEDICO AG
Population	Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit MZoL und FL	Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit CLL, DLBCL, FL, MCL, MZoL, Waldenström's Makroglobulinämie
Registerprotokoll	unveröffentlichtes Protokoll	unveröffentlichtes Protokoll
Fragestellungen	Ziel ist die Erfassung und Dokumentation aller Subtypen des MZoL und des FL und deren Diagnostik und Behandlung im klinischen Alltag.	zu den Fragestellungen gehören u. a. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsstrategien in der Praxis beschreiben ▪ Patienten- und Krankheitscharakteristika beschreiben ▪ die Wirksamkeit von systemischen Therapien beurteilen
Patientenzahlen	geplante Patientenzahl gesamt: 1500, FL: 941 (Stand März 2023)	geplante Studienteilnehmeranzahl insgesamt: 2950, für das FL: 500; Follow-up für 2415 Teilnehmende des TLN-Registers
Umfang	FL-Register derzeit: 72 Zentren in Deutschland	bis zu 200 Studienorte an Kliniken und bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten in Deutschland
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	MZoL-Register: seit 12.03.2015, wurde am 21.04.2020 um die Entität FL erweitert	Start mit CLL-Patientinnen und Patienten im Oktober 2023, geplanter Start für Patientinnen und Patienten mit FL: 2024
Laufzeit	voraussichtlich bis 2025	geplant: 5 Jahre nach Rekrutierung der letzten Patientin / des letzten Patienten
Anmerkungen	k. A.	Das Register ist die Fortsetzung des 2019 abgeschlossenen TLN-Registers
<p>a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen und aus nicht veröffentlichten Quellen (Expertenbefragungen)</p> <p>k. A.: keine Angabe, CLL: chronische lymphatische Leukämie, DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, FL: folliculäres Lymphom, MCL: Mantelzell-Lymphom, MZoL: Marginalzonenlymphom, TLN-Register: Tumor Registry of Lymphatic Neoplasia</p>		

Tabelle 4: Kurzdarstellung Geplante Indikationsregister / Register ohne Zentrum in Deutschland^a

Name	CANTERA/LUPIAE Registry
URL	https://lupiaeregistry.org/
Art des Registers	international, prospektiv, longitudinal, beobachtend
initiiert bzw. betrieben von	University of Modena and Reggio Emilia Modena, Italy
Population	Patientinnen und Patienten mit histologischer Diagnose des refraktären / wiederkehrenden follikulärem Lymphom nach einer Erstlinientherapie
Umfang	11 klinische Zentren aus 6 Ländern – derzeit noch ohne deutsches Zentrum
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	Mai 2019
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen	

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch; Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [online]. 2020 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf>.
5. European Medicines Agency. Patient registries [online]. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>.
6. Niemeyer A, Semler S, Veit C et al. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf.
7. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B et al. Patientenregister für die Nutzenbewertung; kein Ersatz für randomisierte Studien. Dtsch Arztebl 2017; 114(16): A783–A786.
8. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Klinisches Krebsregister [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
10. Deutscher Bundestag. Verbände begrüßen geplante Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw18-pa-gesundheit-krebsregister-836080>.
11. GKV Spitzenverband. Klinische Krebsregister; Förderung durch die gesetzlichen Krankenkassen [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung_2/klinisches_krebsregister.jsp.

12. Resnischek C, Löffler L, Stader F. Stand der klinischen Krebsregistrierung zum 31.12.2019; Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien [online]. 2020 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/08-2020_Prognos-Gutachten_klinische_Krebsregister.pdf.
13. Universitätsklinikum Ulm. Deutsches Register für Marginalzonenlymphome und Follikuläre Lymphome [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00021517>.
14. German Lymphoma Alliance. FL Rekrutierung März 2023 [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://www.german-lymphoma-alliance.de/media/AAF21C14-6B8C-545A-2BB5-CA57415BB5CC/180/130/FL-kumulierte-Rekrutierung-GLA_Maerz2022.pdf.
15. German Lymphoma Alliance. Register der German Lymphoma Alliance [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/Register.html>.
16. Institut für Experimentelle Tumorforschung CU. Follikuläres Lymphom; MZoL-FL 2019 [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://lymphome.de/studien/follikulaeres-lymphom/detail/?tx_lymphome_trials%5Btrial%5D=106&tx_lymphome_trials%5Baction%5D=show&tx_lymphome_trials%5Bcontroller%5D=Trials&cHash=b976cf322d13e177765b7005cc63399d#.
17. iOMEDICO. Registry Platform Hematologic Malignancies (RUBIN) - Extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms (RUBIN) [online]. 2023 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06043011>.
18. European Hematology Association - Lymphoma Group. Towards personalized medicine for refractory/relapsed follicular lymphoma patients: the Cantera/Lupiae Registry (LUPIAE) [online]. 2020 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/search?term=NCT04587388>.
19. The CANTERA/LUPIAE Registry: towards personalized medicine for refractory/relapsed follicular lymphoma patients [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://lupiaeregistry.org/>.
20. European Hematology Association Lymphoma Group. Towards personalized medicine for refractory/relapsed follicular lymphoma patients: the Cantera/Lupiae registry; LUPIAE Synopsis [online]. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: https://lupiaeregistry.org/download/study_protocol_synopsis.pdf.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	28.09.2023	Suchbegriff: „Follikuläres Lymphom“
Orphanet https://www.orpha.net/	28.09.2023	Suchbegriff: „Follikuläres Lymphom“
EnCEPP http://www.encepp.eu	28.09.2023	Type of resource: data source Suchbegriff: lymphoma
IRDiRC https://irdirc.org/	28.09.2023	IRDiRC Regocnized Resources browsen der Website
Ausgewählte Websites		
Google https://www.google.de/	28.09.2023	Suchbegriffe: lymphoma registry, lymphom register
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie https://www.dgho.de/	28.09.2023	browsen der Website
German Lymphoma Alliance https://www.german-lymphoma-alliance.de	28.09.2023	browsen der Website
Lymphoma Coalition Europe https://lymphomacoalition.org/europe/	28.09.2023	browsen der Website
European Hematology Association/Lymphoma Group https://ehaweb.org/	28.09.2023	browsen der Website

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehreseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	04.10.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	04.10.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Deutsches Register Klinischer Studien	04.10.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Expertenbefragung		
German Lymphoma Alliance / Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung	06.01.2022 und 05.10.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
German Lymphoma Alliance e. V. GLA-Geschäftsstelle	28.09.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
Clinical Research Platform on Treatment, Quality of Life and Outcome of Patients with Hematologic Malignancies (RUBIN)	28.09.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Ein unveröffentlichtes Protokoll zum Register wurde übermittelt (Stand: September 2023).
Cantera/Lupiae Registry / Academisch Medisch Centrum, Universiteit von Amsterdam	17.10.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
EnCEPP: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, IRDiRC: International Rare Diseases Research Consortium		

Anhang B Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 28, 2021

#	Searches
1	Lymphoma, Follicular/
2	(follicular* adj lymphoma*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Registries/
5	(register or registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	3 and 6

2. MEDLINE-Aktualisierungsrecherche

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 03, 2023

#	Searches
1	Lymphoma, Follicular/
2	(follicular* adj lymphoma*).ti,ab.
3	or/1-2
4	*Registries/
5	(register or registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	3 and 6
8	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
9	hi.fs. or case report.mp.
10	or/8-9
11	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
12	7 not (10 or 11)
13	Cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	or/13-15
17	7 and 16

#	Searches
18	12 or 17
19	18 and 20211229:3000.(dt).

Studienregister

ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
follicular lymphoma [Condition or Disease], Observational, Patient registries [Study Type]

2. DRKS

Anbieter: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategien
register AND follikuläres
register AND follikuläre
C82 im Feld [Untersuchte Krankheit/Gesundheitsprobleme]