

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 in various shades of blue and grey, representing different data points or categories.

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 (Gesamtansprechrates)
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 Ansprechrage 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 rezidiertem 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.

Vollzähligkeit 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 Vollzähligkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register sowie die Vollzähligkeit 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.

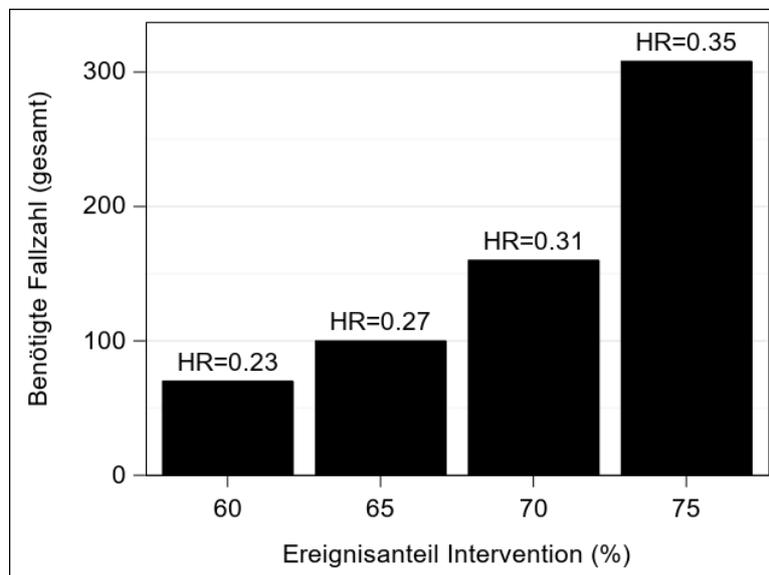
Schätzungen zum Umfang der AbD

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 (rezidiviertes 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 Krankheitsverlaufs: 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	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	RUBIN-Register
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	ja
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	ja
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	ja
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	teilweise

Anhang E 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?