

Loncastuximab tesirin (DLBCL)

Bewertung gemäß § 35a SGB V



ABD-KONZEPT

Projekt: A25-06

Version: 1.0

Stand: 16.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1979

DOI: 10.60584/A25-06

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Loncastuximab tesirin (DLBCL) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.01.2025

Interne Projektnummer

A25-06

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A25-06>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

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

Schlagwörter

Loncastuximab Tesirin, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Loncastuximab Tesirine, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Registries, Benefit Assessment, Concept

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Bernhard Jochheim.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. waren nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden.

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Katharina Hirsch
- Katrin Nink
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Kurzfassung	x
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung des Berichts	3
3 Projektverlauf.....	5
4 Methoden	6
5 Ergebnisse	9
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin.....	9
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	9
5.3 Verfügbare Datenquellen	12
5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin	12
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	13
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	15
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	16
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	16
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	19
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	19
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.....	28
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	28
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	28
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	28
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	31
5.5.3 Auswertung der Daten	36

6	Fazit	39
7	Literatur	43
Anhang A	Dokumentation der Informationsbeschaffung	50
Anhang B	Suchstrategien	51
B.1	Bibliografische Datenbanken	51
B.2	Studienregister	52
Anhang C	Rückmeldung zum GLA-Register	54
Anhang D	Rückmeldung zum RUBIN-Register	72
Anhang E	Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern.....	93
Anhang F	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register	111
F.1	GLA-Register.....	112
F.2	RUBIN-Register.....	113
F.3	Klinische Krebsregister	115
Anhang G	Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und Vergleichstherapie für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen	118
Anhang H	Datengrundlage für die Extrapolation zum Endpunkt Gesamtüberleben.....	123
Anhang I	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	124

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	xviii
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	11
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Loncastuximab Tesirin als Monotherapie.....	13
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	17
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	39
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	50
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GLA-Register	112
Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register	113
Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister	115
Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen.....	120
Tabelle 11: Gesamtüberleben und Beobachtungsdauer	123

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:3).....	34
Abbildung 2: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:1).....	118
Abbildung 3: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:5).....	119

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom
CTIS	Clinical Trials Information System
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuse large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EORTC QLQ-NHL-HG29	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLA	German Lymphoma Alliance
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
iOMEDICO	International Organisation of Medical Oncology
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRO	patientenberichteter Endpunkt
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RMP	Risk Management Plan
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedures
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
UE	unerwünschtes Ereignis

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.01.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Loncastuximab tesirin beauftragt.

Darüber hinaus hat der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin als Monotherapie in der Behandlung von Erwachsenen mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine chimäre-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

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 Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientengruppe erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
 - Tafasitamab + Lenalidomid,
 - Bestrahlung

Der G-BA macht dabei u. a. folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).
- Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Darüber hinaus soll ergänzend eine orientierende Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung folgender zusätzlicher Komparatoren in der Konzepterstellung berücksichtigt werden:

- Epcoritamab
- Glofitamab
- Odronextamab

Methoden

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin
- 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 und geplante Datenerhebungen aus den Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Die EMA beauftragt die randomisierte Studie LOTIS-5, bei der Loncastuximab Tesirin als Kombinationstherapie untersucht wird. Die FDA beauftragt ebenfalls eine Studie, bei der Loncastuximab Tesirin mit einer Immunochemotherapie kombiniert wird im Vergleich zur Immunochemotherapie allein. Darüber hinaus beauftragt die FDA eine Studie mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Da diese Studien vom Anwendungsgebiet des vorliegenden AbD-Konzepts abweichen, wird auf eine Beschreibung verzichtet.

Bei der Studie LOTIS-2 handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-II-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 2 vorangegangene systemische Therapielinien erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrage. Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Sowohl die EMA als auch die FDA beauftragen eine offene, nicht randomisierte Dosis-Eskalationsstudie bei Patientinnen und Patienten mit moderaten oder schweren Leberfunktionsstörungen. Durch die Suche in Studienregistern wurde die Studie LOTIS-10 (ADCT-402-107; NCT05660395) identifiziert, die den Auflagen zu entsprechen scheint. Dabei handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie mit Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 1 vorangegangene systemische Therapielinie erhalten hatten. Alle Patientinnen und Patienten werden mit Loncastuximab Tesirin behandelt. Primärer Endpunkt ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung mit einer dosislimitierenden Toxizität. In der Studie ist Loncastuximab Tesirin in jeder Gruppe die Intervention und daher ist die Studie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Laufende Datenerhebungen aus der Recherche in Studienregistern

Bei der Studie NCT05658562 handelt es sich um eine 1-armige Phase-I/II-Studie bei japanischen Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 2

vorangegangene systemische Therapielinien erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrage.

Bei der Studie NCT05453396 handelt es sich um eine 1-armige Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Malignom, darunter Patientinnen und Patienten mit DLBCL, mit einem Rezidiv mindestens 30 Tage nach einer CAR-T-Zell-Therapie oder allogener Stammzelltransplantation. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrage.

Bei der Studie LORELY handelt es sich um eine 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder hochmalignem B-Zell-Lymphom, die nicht auf eine CAR-T-Zell-Therapie angesprochen haben. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrage.

Bei der Studie NCT05464719 handelt es sich um eine 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die ein partielles Ansprechen 30 Tage nach einer CAR-T-Zell-Therapie hatten. Die Intervention ist Loncastuximab Tesirin als Konsolidierungstherapie. Primärer Endpunkt ist die Rate der Umwandlung in ein vollständiges Ansprechen.

Alle 4 Studien sind nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Abgeschlossene Datenerhebung

Bei der Studie ADCT-402-101 handelt es sich um eine 1-armige Phase-I-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom, die nicht auf etablierte Therapien angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder, für die keine anderen Therapien zur Verfügung standen. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primäre Ziele der Studie waren die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit. Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation DLBCL eingeschlossen werden: Das GLA-Register und das RUBIN-Register. Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister, welche die Einschlusskriterien ebenfalls erfüllen.

Das German Lymphoma Alliance(GLA)-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der GLA mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform für die Datenerfassung von Patientinnen

und Patienten mit malignen Lymphomen zu schaffen. Im GLA-Register werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten malignen Lymphom unabhängig vom Krankheitsstadium, der Behandlungslinie oder dem Therapiekonzept eingeschlossen. Falls verfügbar, werden alle relevanten Daten des vorherigen Krankheitsverlaufs retrospektiv erfasst. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, molekulargenetische Befunde, das jeweilige Therapieschema sowie Endpunkte zur Wirksamkeit 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). Im RUBIN-Register werden Patientinnen und Patienten mit DLBCL, follikulärem Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom oder Morbus Waldenström ab der 1. Therapielinie eingeschlossen. 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.

Die Klinischen Krebsregister 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. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der 15 Krebsregister. Derzeit ist der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für das DLBCL spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, verbunden mit der fehlenden Flexibilität bei Datensatzerweiterungen noch keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD.

Zumindest das Problem der Datenzusammenführung der 15 klinischen Landeskrebsregister kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten zukünftig ändern.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage. Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche

potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle.

Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll.

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheinen derzeit sowohl das GLA-Register als auch das RUBIN-Register grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim GLA-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (patientenberichtete Endpunkte [PROs] und UEs) sowie der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus muss in beiden Registern sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig der Fragestellung der AbD (siehe PICO) zugeordnet werden können. Ideal wäre eine Kombination beider Register, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen. Dabei muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

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 LOTIS-2 zu Loncastuximab tesirin und der publizierten Überlebenszeiten der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Therapien wie auch der zusätzlich benannten Komparatoren ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre, sodass die Patientinnen und Patienten in der AbD mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden sollten.

Da die vorhandenen Daten zu Loncastuximab tesirin und den Vergleichstherapien keine hinreichenden Informationen für eine orientierende Fallzahlschätzung liefern (siehe unten), erfolgt im vorliegenden AbD-Konzept, zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell

sinnvoll durchführbar ist, eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlzenarien. Dafür werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die auf Basis der im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine AbD zu Loncastuximab tesirin in Deutschland zur Verfügung stehenden Anzahl an Patientinnen und Patienten (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Gemäß dem Beschluss zu Loncastuximab tesirin und den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Tisagenlecleucel sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Gesamtüberlebens – dargestellt, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Hierfür werden die 3 Stichprobengrößen $N = 500$, $N = 600$ und $N = 700$ verwendet. Für die Kontrollgruppe werden basierend auf den gesichteten Daten Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 70 %, 82,5 % und 95 % zu Monat 36 angenommen. Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 70 %, bis 80 % bzw. bis 90 % dargestellt.

Weiterhin angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test), eine verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) und eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten. Die Schätzungen wurden jeweils mittels SAS 9.4 unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Fallzahlbetrachtung auf den Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Eine Unsicherheit ergibt sich daraus, dass in kürzerer Zeit mehrere Wirkstoffe im selben Anwendungsgebiet zugelassen wurden, für die der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen eingeleitet hat. Der zukünftige Stellenwert der einzelnen Therapien (einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie) im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich nicht abschätzen. Es wird daher von Rekrutierungsverhältnissen von 1:1, 1:3 und 1:5 zwischen Intervention und Vergleichstherapie ausgegangen.

Es ergibt sich ein aufdeckbarer Effekt mit einer Spanne von ca. $HR = 0,32$ bis $HR = 0,40$. Beispielsweise kann bei einer Stichprobengröße von 600 Patientinnen und Patienten, einem Verteilungsverhältnis von 1:3 zwischen Intervention und Vergleichstherapie, einem Ereignisanteil von 70 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 55 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,36 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Loncastuximab tesirin 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 Loncastuximab tesirin hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^a
I(ntervention)	Loncastuximab tesirin
C(omparison)	Individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Bestrahlung
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 ▪ 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 - Tumorlysesyndrom (TLS) - schwerwiegendes / schweres Tumor Flare - schwerwiegender / schwerer Erguss oder schwerwiegendes / schweres Ödem^c - schwerwiegende / schwere Phototoxizität^c - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>b. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>c. potenzielles spezifisches unerwünschtes Ereignis der zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren Glofitamab, Odronextamab und Epcoritamab</p> <p>CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; TLS: Tumorlysesyndrom</p>	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Loncastuximab tesirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das GLA-Register und das RUBIN-Register scheinen grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim GLA-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (PROs und UEs) sowie der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus muss in beiden Registern sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig der Fragestellung zugeordnet werden können. Eine Kombination beider Register wäre ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen.
- Die AbD zu Loncastuximab tesirin sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll. Daher ist für eine Realisierbarkeit empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der jeweiligen AbD zusätzlich im Kontrollarm der anderen 3 AbDs ausgewertet werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde deshalb eine orientierende Betrachtung von Fallzahlenszenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.

- Gemäß dem vom G-BA gefassten Beschluss zu Loncastuximab tesirin und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Tisagenlecleucel sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter 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, 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 Loncastuximab tesirin gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu geplanten und laufenden Studien ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung vergleichender Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll, eine AbD durchzuführen.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 hat der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet. In der vorliegenden Situation wäre die Durchführung einer AbD als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Patientinnen und Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt und jeder der 4 Wirkstoffe könnte jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden. 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 unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. 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 Loncastuximab tesirin

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b SGB V 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 [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. 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 16.01.2025 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine chimeric antigen receptor (CAR)-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, eingeleitet [1]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Loncastuximab tesirin liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 02.11.2023 vor [4].

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.

Das AbD-Konzept wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab [5] bzw. Glofitamab [6] und Epcoritamab [7] im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

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 Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
 - Tafasitamab + Lenalidomid,
 - Bestrahlung

Der G-BA macht dabei u. a. folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).

- Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Darüber hinaus soll ergänzend eine orientierende Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung folgender zusätzlicher Komparatoren in der Konzepterstellung berücksichtigt werden:

- Glofitamab
- Epcoritamab
- Odronextamab

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 16.01.2025 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Loncastuximab tesirin 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 Loncastuximab tesirin zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin

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

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

In den folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register
- 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 I23-09 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand September 2023) [8] herangezogen und eine Update-Recherche durchgeführt.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

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

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

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

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

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

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 [3]).
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD.

Konzeptentwicklung

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

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin

Die Zulassung von Loncastuximab tesirin basiert auf Daten der pivotalen offenen, 1-armigen Phase-II Studie LOTIS-2 (ADCT-402-201). Die 1-armige Phase-I Dosis-Eskalationsstudie ADCT-402-101 mit Loncastuximab tesirin wurde für die Zulassung unterstützend berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden im Rahmen einer durch den G-BA durchgeführten Studienrecherche weitere Studien identifiziert [9]. Die identifizierten Studien LOTIS-5 (NCT04384484), LOTIS-9 (NCT05144009) und LOTIS-10 (NCT05660395) liefern jeweils keine vergleichenden Daten von Loncastuximab tesirin als Monotherapie gegenüber dem aktuellen Therapiestandard.

Auf Basis der verfügbaren Datenlage ist gemäß G-BA davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit einer Loncastuximab tesirin-Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage 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 und -schadens einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation

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

Loncastuximab tesirin wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Das DLBCL ist ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und stellt die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems dar. Die Erkrankung geht mit der Infiltration und Schwellung von Lymphknoten und / oder extranodalem Gewebe einher und führt unbehandelt rasch zum Tod [10,11]. Die Symptomatik wird durch die Lokalisation der Schwellungen bestimmt. Beispielsweise kann es durch Schwellungen zu Obstruktion von Blutgefäßen oder Transportwegen kommen oder es können Funktionsstörungen involvierter Organe hervorgerufen werden [10]. Ein Teil der Patientinnen und Patienten leidet darüber hinaus unter Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß und / oder Gewichtsabnahme (B-Symptome) [10,11]. Insgesamt sind die Symptome vieldeutig und nicht für das DLBCL spezifisch. Daher ist

es erforderlich, die Diagnose über eine Gewebeprobe abzusichern. Die Stadieneinteilung kann entsprechend der Ausbreitung des DLBCL nach der Lugano-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation erfolgen, welche von therapeutischer sowie prognostischer Bedeutung ist [11,12].

Das primäre Therapieziel ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens. 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. Sowohl CAR-T-Zelltherapien als auch die Stammzelltransplantation bilden in der Drittlinie einen potenziell kurativen Therapieansatz. Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten, für die diese Therapieoptionen nicht infrage kommen. Diese werden häufig in primär palliativer Intention behandelt [10,11].

Loncastuximab tesirin ist ein auf Cluster-of-Differentiation(CD)-19 abzielendes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. CD19 ist ein Transmembran-Protein, das auf der Oberfläche sowohl von gesunden als auch malignen B-Zellen exprimiert wird [13]. Nach Bindung an CD19 wird Loncastuximab tesirin in die Zelle aufgenommen, wo es nach proteolytischer Spaltung das als Alkylans wirkende SG3199 freisetzt. SG3199 bildet zytotoxische Kreuzverbindungen zwischen DNA-Strängen, wodurch der Zelltod induziert werden kann.

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

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^a
I(ntervention)	Loncastuximab tesirin
C(omparison)	Individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Bestrahlung
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 ▪ 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)^c - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)^c - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - schwerwiegende / schwere Neutropenie - Tumorlysesyndrom (TLS)^c - schwerwiegendes / schweres Tumor Flare^c - schwerwiegender / schwerer Erguss oder schwerwiegendes / schweres Ödem - schwerwiegende / schwere Phototoxizität - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>b. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>c. potenzielles spezifisches unerwünschtes Ereignis der zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren Glofitamab, Odronektamab und Epcoritamab (siehe Kapitel 2)</p> <p>CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; TLS: Tumorlysesyndrom</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 zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Loncastuximab tesirin

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 03.02.2025). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [14] und der Risk Management Plan (RMP) [15] von Loncastuximab tesirin berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter [16] von Loncastuximab tesirin sowie den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [17] extrahiert.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 04.02.2025, Suchstrategien in Anhang B).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 03.02.2025).

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

Durch die verschiedenen Rechreschritte wurden insgesamt 7 Datenerhebungen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Loncastuximab Tesirin als Monotherapie

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen	Publikation und sonstige Dokumente
Laufende und geplante Datenerhebungen				
LOTIS-2 (ADCT-402-201; NCT03589469)	ja [14,15]	ja [18,19] / ja [18,19]	ja [13]	ja [20]
Studie zu Patientinnen und Patienten mit Leberfunktionsstörungen / LOTIS-10 (ADCT-402- 107; NCT05660395)	ja [14-17]	ja [21] / nein	nein	nein
NCT05658562	nein	ja [22] / nein	nein	nein
NCT05453396	nein	ja [23] / nein	nein	nein
LORELY	nein	ja [24] / nein	nein	nein
NCT05464719	nein	ja [25] / nein	nein	nein
Abgeschlossene Datenerhebungen				
ADCT-402-101 (NCT02669017)	ja [14]	ja [26] / ja [26]	nein	ja [27]
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen aus den Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Die EMA beauftragt die randomisierte Studie LOTIS-5, bei der Loncastuximab Tesirin in Kombination mit Rituximab im Vergleich Rituximab untersucht wird. Die FDA beauftragt eine Studie, bei der Loncastuximab Tesirin mit einer Immunochemotherapie kombiniert wird im Vergleich zur Immunochemotherapie allein. Darüber hinaus beauftragt die FDA eine Studie mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten.

Da diese Studien vom Anwendungsgebiet des vorliegenden AbD-Konzepts abweichen, wird auf eine Beschreibung verzichtet.

Studie LOTIS-2 (ADCT-402-201; NCT03589469)

Bei der Studie LOTIS-2 handelt es sich um eine noch laufende 1-armige Phase-II-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 2 vorangegangene systemische Therapielinien erhalten hatten. Die Patientinnen

und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrage.

Die EMA beauftragt die Vorlage des finalen Studienberichts der Studie LOTIS-2.

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

Studie zu Patientinnen und Patienten mit Leberfunktionsstörungen / LOTIS-10 (ADCT-402-107; NCT05660395)

Sowohl die EMA als auch die FDA beauftragten eine offene, nicht randomisierte Phase-I-Dosis-Eskalationsstudie bei Patientinnen und Patienten mit moderaten oder schweren Leberfunktionsstörungen. Durch die Suche in Studienregistern wurde die Studie LOTIS-10 (ADCT-402-107; NCT05660395) identifiziert, bei der es sich möglicherweise um die beauftragte Studie handelt. Dabei handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie mit Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 1 vorangegangene systemische Therapielinie erhalten hatten. Alle Patientinnen und Patienten werden mit Loncastuximab Tesirin behandelt und anhand ihrer Leberfunktion in 3 Gruppen eingeteilt (normale Leberfunktion, moderate oder schwere Leberfunktionsstörungen). Primärer Endpunkt ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung mit einer dosislimitierenden Toxizität.

In der Studie ist Loncastuximab Tesirin in allen 3 Gruppen die Intervention. Daher ist die Studie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Laufende Datenerhebungen aus der Recherche in Studienregistern

Studie NCT05658562

Bei der Studie NCT05658562 handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-I/II-Studie bei japanischen Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens 2 vorangegangene systemische Therapielinien erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrage.

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

Studie NCT05453396

Bei der Studie NCT05453396 handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Malignom, darunter Patientinnen und Patienten mit DLBCL, mit einem Rezidiv mindestens 30 Tage nach einer CAR-T-Zell-Therapie

oder allogener Stammzelltransplantation. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrates.

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

Studie LORELY

Bei der Studie LORELY handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder hochmalignem B-Zell-Lymphom, die nicht auf eine CAR-T-Zell-Therapie angesprochen haben. Die Patientinnen und Patienten erhalten Loncastuximab Tesirin als Intervention. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrates.

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

Studie NCT05464719

Bei der Studie NCT05464719 handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die ein partielles Ansprechen 30 Tage nach einer CAR-T-Zell-Therapie hatten. Die Intervention ist Loncastuximab Tesirin als Konsolidierungstherapie. Primärer Endpunkt ist die Rate der Umwandlung in ein vollständiges Ansprechen.

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

Abgeschlossene Datenerhebung

Studie ADCT-402-101 (NCT02669017)

Bei der Studie ADCT-402-101 handelt es sich um eine abgeschlossene 1-armige Phase-I-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom, die nicht auf etablierte Therapien angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder, für die keine anderen Therapien zur Verfügung standen. Die Patientinnen und Patienten haben Loncastuximab Tesirin als Intervention erhalten. Primäre Ziele der Studie waren die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit.

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

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wurden 6 laufende sowie 1 abgeschlossene Datenerhebungen identifiziert.

Die Studien sind nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie 1-armig sind oder Loncastuximab Tesirin in allen Gruppen die Intervention ist (LOTIS-10). Insgesamt sind die identifizierten Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu schließen.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD zu Loncastuximab tesirin 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 I23-09 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern) [8] herangezogen und eine Update-Recherche durchgeführt (zur Dokumentation der Informationsbeschaffung und Suchstrategien siehe Anhang A und Anhang B). Die dort identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 30.01.2025) wurden dahingehend geprüft, ob sie gemäß Einschlusskriterien eine potenzielle Datenquelle für die AbD darstellen.

Durch die Suche wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation DLBCL eingeschlossen werden. Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister, welche die Einschlusskriterien ebenfalls erfüllen (siehe Tabelle 4). In I23-09 [8] wurden diese nicht gesondert dargestellt, da sie bereits aus der Bearbeitung von anderen onkologischen Indikationen bekannt sind.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern^a

	Verfügbare Dokumente ^b		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
GLA-Register	nein	nein	ja [28,29]
RUBIN	nein	ja [30]	ja [31]
Klinische Krebsregister Deutschland	nein	nein	ja [32-35]
a. nach Anwendung der oben genannten Einschlusskriterien b. um Dokumente ergänzt, die von den Registerbetreibenden im Rahmen der Konzepterstellung zur Verfügung gestellt wurden			

5.4.2 Charakterisierung der Register

GLA-Register

Das German Lymphoma Alliance (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 (ausgenommen chronisch lymphatischer Leukämie, Morbus Hodgkin und multiples Myelom). Unter dem Dach des GLA-Registers werden sowohl die Daten bestehender Register eingebunden, als auch die Möglichkeit geschaffen, zukünftig weitere Entitäten zu erfassen, die bisher nicht abgebildet werden. In das GLA-Register werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten malignen Lymphom unabhängig vom Krankheitsstadium, der Behandlungslinie oder dem Therapiekonzept eingeschlossen. Falls verfügbar, werden alle relevanten Daten des vorherigen Krankheitsverlaufs retrospektiv erfasst. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, molekulargenetische Befunde, das jeweilige Therapieschema sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Die Dokumentation des DLBCL wurde im Jahr 2023 begonnen. Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihres Alters, ihrer Grunderkrankung oder ihrer Komorbiditäten nicht mehr für die Teilnahme an klinischen Studien infrage kommen, sollen besonders zu einer Teilnahme ermutigt werden. Die mittelfristige Finanzierung des Registers wird als gesichert angegeben. Der Start des Projektes und der Aufbau der Datenbank wurde über die GLA finanziert. Zusätzlich werden Kooperationsprojekte mit Industriepartnern durchgeführt.

Für die Konzepterstellung lag das Registerprotokoll und der annotierte Erhebungsbogen vor. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan, ein Kodierhandbuch und Standard Operating Procedures (SOPs).

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 von hämatologischen Malignomen in Deutschland zu erfassen. Das Register ist die Fortsetzung des 2019 abgeschlossenen Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN). Die Patientinnen und Patienten wurden im TLN-Register bis 2021 beobachtet. Die Weiterbeobachtung wie auch die Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten ruht laut Registerbetreibenden im RUBIN-Register seit der Zulassung der 3 Arzneimittel Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab und ist ab 2025/2026 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, wobei die Therapie vor oder innerhalb von 8 Wochen nach der Einwilligung starten muss. 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. Finanziert wird das Register mit Unterstützung durch befristete Förderungen von pUs.

Für die Konzepterstellung lag das Registerprotokoll vor. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan, ein Kodierhandbuch und SOPs.

Klinische Krebsregister

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer dazu verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten. Die klinischen Krebsregister sollen daher grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung erfassen. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der 15 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. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden.

Für die Konzepterstellung lag der öffentlich verfügbare einheitliche onkologische Basisdatensatz vor [35]. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan, ein Kodierhandbuch und SOPs.

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

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

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 GLA-Registers und RUBIN-Registers kontaktiert und gebeten den bereits für das AbD-Konzept zu Odronextamab (A24-18 [36]) beantworteten Fragebogen zu aktualisieren. Die Klinischen Krebsregister wurden ebenfalls kontaktiert und 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 GLA-Registers ist in Anhang C, der des RUBIN-Registers in Anhang D und der der Klinischen Krebsregister in Anhang E 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 [3]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Loncastuximab tesirin ist. In Anhang F ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für die einzelnen Register dargestellt.

GLA-Register

Das GLA-Register ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Loncastuximab tesirin geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden.

Im Register werden bereits unter anderem umfangreiche Daten zu den verabreichten Therapien für das DLBCL und zu klinisch relevanten Komorbiditäten erfasst. Positiv hervorzuheben ist, dass der Zeitpunkt der Therapieentscheidung (z. B. über die Entscheidung im Tumorboard) dokumentiert wird. Zudem wird bei Ende jeder Therapielinie der Grund für das Ende erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe (ab Drittlinie) ist daher möglich (zur Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu der Fragestellung des vorliegenden Konzepts siehe Abschnitt unten). Die Registerbetreibenden geben an, dass der

Datensatz des Registers aufgrund des modularen Aufbaus mit Erweiterungsoptionen innerhalb von 1 Monat ergänzt werden kann.

Es werden alle Daten zur Erstdiagnose, zu jedem Progress und zu jeder Therapielinie mittels electronic Case Report Form (eCRF) erhoben. Es erfolgt zusätzlich eine jährliche Aufforderung zum Update des Krankheitsstatus. Eine Anpassung dieses Beobachtungsintervalls ist möglich.

Im Register werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden allgemeine und krankheitsspezifische Charakteristika (Komorbiditäten, Alter, Geschlecht, Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index(HCT-CI)-Score, Krankheitsausbreitung und Risikofaktoren, pathologische Parameter, Krankheitsdauer [für das Rezidiv]) erfasst. Die Registerbetreibenden geben an, dass diese Charakteristika systematisch identifiziert wurden und die Auswahl analyserelevanter Confounder vor der jeweiligen Analyse im zugehörigen spezifischen statistischen Analyseplan (SAP) nach dem Vorgehen analog zu Pufulete 2022 [37] prospektiv festgelegt wird (siehe Anhang C). 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 Online-Schulungen bei Initiierung, für neues Studienpersonal oder zur Auffrischung im GLA-Register angeboten. Zusätzlich können weitere projektspezifische Schulungen durchgeführt werden. Ein Qualitätsmanagementsystem existiert.

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden besteht im GLA-Register die Möglichkeit von Record Linkage, sofern entsprechende eindeutige Identifier vorhanden und die rechtlichen Voraussetzungen geschaffen sind. Ein Datenabgleich mit den deutschen Krebsregistern ist in Planung. Im Rahmen der Lost-to-Follow-up Nachverfolgung erfolgt ein Datenabgleich mit den Melderegistern.

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

Vollständigkeit im GLA-Register

Das GLA-Register hat im Jahr 2023 mit der Dokumentation von Patientinnen und Patienten mit DLBCL begonnen und gemäß Angaben der Registerbetreibenden sind zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt 605 Patientinnen und Patienten dokumentiert davon 79 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien. Von diesen Patientinnen und Patienten haben 2 eine Therapie mit Loncastuximab tesirin erhalten. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine Angaben dazu vor, für

wie viele dieser Patientinnen und Patienten eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, und die somit von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Die Registerbetreibenden geben an, dass die Daten repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation sein werden und schätzen die Vollzähligkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland insgesamt als ausreichend ein. Die Therapie mit bispezifischen Antikörpern werde wahrscheinlich überwiegend in größeren Zentren stattfinden und für diese gebe es im Register eine hohe Abdeckung, sodass die Vollzähligkeit für diese als sehr gut eingeschätzt wird. Die Therapie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat findet gemäß Angaben der Registerbetreibenden auch in kleineren Zentren statt, die aufgrund mangelnder Ressourcen nicht am Register teilnehmen (siehe Anhang C). Ziel des GLA-Registers ist es, jährlich mindestens 10 % der diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit DLBCL zu erfassen, wobei in den ersten 3 Jahren etwa 500 Patientinnen und Patienten pro Jahr eingeschlossen werden sollen.

Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Eine orientierende Betrachtung von Fallzahlenszenarien zum aufdeckbaren Effekt in Abhängigkeit von der Patientenzahl findet sich in Abschnitt 5.5.2.

Um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten, ist daher eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig. Gegebenenfalls ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Abgrenzung der Patientenpopulation und Dokumentation der Therapieentscheidung im GLA-Register

Basierend auf der Fragestellung müssen für eine AbD Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, von denjenigen abgrenzbar sein, für die diese Therapien infrage kommen. Die Registerbetreibenden geben an, dass eine Unterscheidung zwischen den beiden Patientenpopulationen möglich ist, wenn stringente Kriterien genutzt werden, wie z. B. Charakterisierung über den Krankheitsverlauf („CAR-Indikation“, siehe Anhang C).

Die Kriterien für die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Fragestellung des vorliegenden Konzepts müssen – sofern möglich – vorab eindeutig operationalisiert und entsprechend im Register erhoben werden. Ist dies nicht möglich, muss die Zuordnung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung sichergestellt werden (siehe auch Abschnitt 5.5.1.2). Die Therapieentscheidung im Tumorboard wird bereits im GLA-Register dokumentiert.

Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte im GLA-Register

Die Datenerhebung im Register erfolgt anlassbezogen: zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register, zu Beginn und Ende einer Therapielinie und zum letzten Follow-up (Tod oder Remission). Zusätzlich erfolgt eine jährliche Aufforderung zum Update des Krankheitsstatus.

Eine Anpassung des Beobachtungsintervalls ist laut Angaben der Registerbetreibenden möglich (siehe Anhang C).

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 in standardisierten Intervallen, erfolgen.

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PRO) im GLA-Register

Eine Erhebung der PRO-Daten (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) findet bisher im GLA-Register noch nicht statt. Laut Registerbetreibenden ist dies aber analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [38] projektspezifisch umsetzbar. Langfristig sei eine Standarderhebung mit Start jeder neuen Therapielinie und 1-mal jährlich für alle Patientinnen und Patienten möglich. Zur Erhebung der PROs benennen die Registerbetreibenden den European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) und das Modul EORTC QLQ-NHL-High Grade 29 (HG29).

Die genannten PRO-Instrumente sind geeignet, um die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Für die AbD ist es erforderlich, dass die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnt, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte über die gesamte Laufzeit der AbD. Eine Erhebung entsprechend der AbD zu Brexucabtagen wäre somit angemessen. Die dafür notwendige Vertrauensstelle ist bereits im GLA-Register eingerichtet.

Erhebung unerwünschter Ereignisse im GLA-Register

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nicht systematisch im GLA-Register erhoben. Bisher werden ausgewählte UEs wie beispielsweise Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) oder Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) nach einer CAR-T-Zelltherapie erfasst. Projektspezifisch können weitere UEs hinzugefügt und mit dem System des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert werden, sofern der Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Zentren finanziert ist (siehe Anhang C).

Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die bisher erfolgte Erhebung nicht ausreichend. Für die AbD ist es erforderlich, dass das GLA-Register um die standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 2) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten im GLA-Register

Im Hinblick auf die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten sind im GLA-Register automatische Dateneingabeprüfungen (Query-System für Plausibilität, Konsistenz und Vollständigkeit) etabliert. Darüber hinaus führen ärztliche Mitarbeiter Plausibilitätsprüfungen der Einträge durch und mittels klinischer Monitore wird eine stichprobenartige Überprüfung (Source Data Verification) im Routinebetrieb etabliert, welche studienspezifisch erweitert werden kann (siehe Anhang C). 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 [3].

RUBIN-Register

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

Im Register werden bereits unter anderem umfangreiche Daten zu den verabreichten Therapien für das DLBCL, Komorbiditäten und teilweise auch Supportivtherapien erfasst. Zudem wird bei Ende jeder Therapielinie der Grund für das Ende erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe (ab Drittlinie) ist daher möglich (zur Zuordnung der Patientinnen und Patienten zur vorliegenden Fragestellung siehe Abschnitt unten). 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 auch PROs zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Endpunkte erhoben werden sollen.

Die Daten können kontinuierlich im eCRF erfasst werden. Es werden alle Informationen zur Erstdiagnose bei Einschluss in das Register erfasst und die Charakteristika zur Population, Erkrankung und Therapie werden zu Beginn jeder neuen Therapielinie erfasst. Bei unveränderter Therapie und unverändertem Krankheitsverlauf bestätigen die Zentren dies alle 3 Monate. Daten zu PROs sollen mittels EORTC QLQ-C30 und dem Modul EORTC QLQ-NHL-HG29 beim Einschluss in das Register, zum Beginn einer Therapielinie sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate erfasst werden. Die genannten PRO-Instrumente sowie die dafür vorgesehenen Erhebungszeitpunkte sind geeignet, um 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 (siehe Anhang D). 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 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 einer telefonischen Besprechung mit der zuständigen Projektleitung des Registerbetreibenden.

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden besteht im RUBIN-Register die Möglichkeit von Record Linkage, sofern eine Aktualisierung des Erfassungssystems sowie die Erfassung eines eindeutigen Identifiers wie bspw. der Krankenkassen-Nummer erfolgt. In jüngeren Projekten wurde die Krankenkassen-Nummer bereits erfasst, Erfahrungen beim Linkage zweier Datenbanken liegen aktuell jedoch nicht vor.

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

Vollständigkeit im RUBIN-Register

Gemäß Angabe der Registerbetreibenden sind 349 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet im RUBIN-Register dokumentiert, die in 99 deutschen Zentren (Kliniken und Praxen) behandelt werden. Die Anzahl der im Register dokumentierten Patientinnen und Patienten mit einer Drittlinientherapie wird von den Registerbetreibenden mit 69 Patientinnen und Patienten angegeben (Stand 14.02.2025). Im Register sind keine Patientinnen und Patienten dokumentiert, die mit Loncastuximab tesirin behandelt wurden. Gemäß Angaben der Registerbetreibenden pausiere die Nachbeobachtung bzw. Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten seit Zulassung der 3 Wirkstoffe Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab. Die Registerbetreibenden schätzen die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland als ausreichend ein. Das RUBIN-Register umfasst Kliniken und Praxen, wobei im vorhergehenden TLN-Register hauptsächlich niedergelassene Praxen teilgenommen haben [39]. Die Registerbetreibenden gehen davon aus, dass die aktuelle Stichprobe repräsentativ für die Patientinnen und Patienten in

Deutschland ist. 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. Die Registerbetreibenden schätzen, dass insgesamt circa 5 % der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr rekrutiert werden können (siehe Anhang D).

Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Eine orientierende Betrachtung von Fallzahlenszenarien zum aufdeckbaren Effekt in Abhängigkeit von der Patientenzahl findet sich in Abschnitt 5.5.2.

Um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten, ist daher eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig. Gemäß Aussage der Registerbetreibenden sei eine Teilnahme weiterer Zentren möglich. Gegebenenfalls ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Abgrenzung der Patientenpopulation im RUBIN-Register

Die Registerbetreibenden geben an, dass die Abgrenzung von Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, möglich ist. Dafür müssten Kriterien für die Eignung/Nicheignung für eine Stammzelltransplantation bzw. CAR-T-Zelltherapie definiert werden (siehe Anhang D).

Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten muss sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig der Fragestellung zugeordnet werden können. Die Kriterien für die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Fragestellung müssen – sofern möglich – vorab eindeutig operationalisiert und entsprechend im Register erhoben werden. Ist dies nicht möglich, muss die Zuordnung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung sichergestellt werden (siehe auch Abschnitt 5.5.1.2).

Erhebung unerwünschter Ereignisse im RUBIN-Register

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 (siehe Anhang D).

Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Loncastuximab tesirin 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 in Tabelle 2) 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 (siehe Anhang D). 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 [3].

Klinische Krebsregister Deutschland

Der Verbund der Klinischen Krebsregister erfasst prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und damit auch solche mit rezidiviertem und refraktärem DLBCL ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. Wie in Abschnitt 5.4.2 beschrieben, bestehen zwischen den 15 länderspezifischen Krebsregistern strukturelle Unterschiede. Die Eignung der Klinischen Krebsregister für die Durchführung einer AbD wurde erstmals im AbD-Konzept zu Brexucabtagen Autoleucel beim Mantelzelllymphom geprüft [40]. In dem Konzept wurde beschrieben, dass sich die Klinischen Krebsregister aufgrund des nicht ausreichenden Umfangs des gesetzlich festgelegten Basisdatensatzes als primäre Datenquelle nicht eigneten. Der Basisdatensatz wurde seit dieser Prüfung um neue Felder erweitert. Seitdem werden beispielsweise die genetische Variante der Erkrankung, der Typ der Therapieempfehlung der Tumorkonferenz sowie die Therapieabweichung davon aufgrund von Patientenwunsch dokumentiert.

Für die vorliegende AbD eignen sich die Klinischen Krebsregister derzeit bereits aus den folgenden Gründen nicht als primäre Datenquelle. Die interessierende Patientenpopulation lässt sich voraussichtlich nicht vollständig abgrenzen, da eventuelle Kontraindikationen für die CAR-T-Zelltherapie nicht erfasst werden und die Therapielinie nur indirekt bei vollständiger Dokumentation des Therapieverlaufs abgeleitet werden kann (siehe Anhang E).

Darüber hinaus werden keine Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten dokumentiert, außer es handelt sich um meldepflichtige onkologische Vorerkrankungen. Entsprechend umfasst der Basisdatensatz auch nur Therapien onkologischer Begleiterkrankungen. Daten zu patientenberichteten Endpunkten werden in der Regel nicht erhoben. Nebenwirkungsdaten

werden zwar im Datensatz erfasst, jedoch nur Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Bestrahlung oder systemischen Therapie, und zudem nicht von allen Landesregistern mit dem MedDRA-System kodiert. Zudem fehlen wesentliche Informationen zu potenziellen Confoundern und deren Identifikation. Zwar liegen zu einzelnen Krebsentitäten spezifische Zusatzmodule vor, z. B. zu Brust- und Darmkrebs [35], für das DLBCL und für Lymphome allgemein gibt es jedoch kein solches Modul.

Für die Durchführung der AbD in den Klinischen Krebsregistern wären neben der Zusammenführung der Daten aus den verschiedenen Registern, Datensatzerweiterungen in kürzerer Frist notwendig, was nach Angabe der Registerbetreibenden nicht realisierbar ist (siehe Anhang E).

Positiv hervorzuheben ist, dass aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht davon auszugehen ist, dass die Klinischen Krebsregister annähernd Vollständigkeit für die onkologischen Erkrankungen erreichen. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten werden bereits die Standardisierung der Erhebung, Plausibilitätsprüfungen sowie IT-gestützte Prüfungen durchgeführt. Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar. Für die Durchführung einer AbD sollten die Maßnahmen um eine Source Data Verification ergänzt werden. Auch wenn der onkologische Basisdatensatz derzeit noch nicht umfassend genug zur Durchführung einer AbD zu Loncastuximab tesirin ist, werden bereits wichtige Informationen zur Erkrankung und zur Behandlung festgehalten. So werden zu den systemischen Therapien beispielsweise das Regime, der Start und das Ende mit Nennung des Grundes für das Therapieende dokumentiert. Darüber hinaus ist auch die Dokumentation der Therapieplanung oder Therapieempfehlung durch die Tumorkonferenzen möglich.

Zusammenfassend ist der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für das DLBCL spezifischen, gesetzlich festgelegten Basisdatensatzes, verbunden mit der fehlenden Flexibilität bei Datensatzerweiterungen derzeit noch keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Loncastuximab tesirin.

Zumindest das Problem der Datenzusammenführung der 15 klinischen Landeskrebsregister kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten zukünftig ändern [41]. 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 sollte. Zum Zeitpunkt der AbD-Konzepterstellung ist das Konzept nicht veröffentlicht und liegt somit nicht vor.

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 Loncastuximab tesirin soll mit dem einer individualisierten Therapie verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [3].

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

Mehrere AbDs im Anwendungsgebiet

Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab [5] bzw. Glofitamab [6] und Epcoritamab [7] im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll. Daher ist für eine Realisierbarkeit empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der jeweiligen AbD zusätzlich im Kontrollarm der anderen 3 AbDs ausgewertet werden.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheinen derzeit sowohl das GLA-Register als auch das RUBIN-Register grundsätzlich als Datenquelle geeignet (siehe Abschnitt 5.4.3), sofern die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden.

GLA-Register

Dem GLA-Netzwerk gehören insbesondere große Praxen und Kliniken an. Die Registerbetreibenden konnten bereits Erfahrungen mit der Durchführung der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel sammeln. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der

interessierenden Patientenpopulation in der Drittlinie ist aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Ziel ist es, 10 % aller neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten pro Jahr ins GLA-Register aufzunehmen.

Im GLA-Register ist eine projektspezifische Erhebung von PROs sowie von UEs basierend auf ausgewählten spezifischen UEs möglich. Bisher werden einzelne, ausgewählte UEs erhoben. Das GLA-Register kann durch den modularen Aufbau des Registers Anpassungen zeitnah (1 bis 3 Monate) in Abhängigkeit von Umfang, Relevanz und Dringlichkeit umsetzen.

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register umfasst Kliniken und Praxen, wobei im vorhergehenden TLN-Register hauptsächlich niedergelassene Praxen teilgenommen haben. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation in der Drittlinie ist aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Laut Registerbetreibenden können insgesamt 5 % der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr rekrutiert werden und die Vollständigkeit könnte durch die Teilnahme weiterer Zentren erhöht werden.

Das RUBIN-Register plant ab 2025/2026 PROs zu erheben und könnte prinzipiell alle UEs für die interessierende Patientenpopulation erfassen, wenn der Dokumentationsaufwand finanziert ist. Bisher werden nur UEs für ausgewählte Medikamente erfasst. Anpassungen am RUBIN-Register sind flexibel und zeitnah (3 bis 6 Monate) möglich.

Eignung als primäre Datenquelle

Die vorliegende Fragestellung umfasst vor allem Immunchemotherapien als Vergleichstherapien, die auf allen Versorgungsebenen verabreicht werden. Aus diesem Grund wäre eine Kombination beider Register ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen. Dabei muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, 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 Loncastuximab tesirin 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.

Abgrenzung der Patientenpopulation im Register

In dem für die AbD erhobenen Datensatz muss sichergestellt werden, dass die Patientenpopulation eindeutig abgegrenzt werden kann von Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt. Eine Möglichkeit, dies zu gewährleisten, wäre, Kriterien zur Unterscheidung der beiden Populationen (z. B. analog zur Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)- „CAR-T-fähig“ und „Frail, nicht CAR-T-fähig“ [11]) zu identifizieren und vorab über im Register zu erhebende Variablen zu operationalisieren. Allerdings ist die Fähigkeit zur CAR-T-Zelltherapie keine eindeutig definierte Variable, die DGHO-Leitlinie gibt an, dass dies kontext- und produktspezifisch evaluiert werden sollte [11]. Die S3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) [10] besagt, dass die Kriterien zur Wahl der Therapie vielfältig sind und im individuellen Fall abgewogen werden müssen. Es ist somit fraglich, ob anhand von im Register erhobenen Patientencharakteristika die Eignung einer CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation eindeutig abgebildet werden kann. Als Alternative könnte zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine Abfrage etabliert werden, ob die Patientin bzw. der Patient generell für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation geeignet wäre. Über diese Variable wäre eine eindeutige Zuordnung der Patientinnen und Patienten zur Fragestellung möglich.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung 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 [42]. 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 Loncastuximab tesirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Loncastuximab tesirin) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog für prospektive Daten anzuwenden [43].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das GLA- und das RUBIN-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellen, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Loncastuximab tesirin 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 (also die notwendige Fallzahl bzw. Ereigniszahl) 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 anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden

soll. In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit.

Für Loncastuximab tesirin liegen Ergebnisse der 1-armigen Studie LOTIS-2 (N = 145) sowohl im Dossier [13] als auch in einem Journalartikel aus 2024 [44] zum Datenschnitt vom 15.09.2022 vor. Es zeigt sich bei einem Follow-up von im Median 7,8 Monaten (Min; Max [0,3 Monate; 42,6 Monate]) eine mediane Überlebenszeit von 9,5 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [6,7 Monate; 11,5 Monate]). Dabei liegt der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten zu Monat 24 bei 29,5 % (95 %-KI: [22,0 %; 37,4 %] siehe Anhang H sowie [13]).

Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen und Patienten, die mit den Vergleichstherapien Tafasitamab + Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab behandelt und im Median 65,6 Monate bzw. bis zu 64 Monaten nachbeobachtet wurden, betrug 15,5 Monate [45] bzw. 11,2 Monate [46] (Anhang H).

Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen und Patienten, die mit den zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren Glofitamab [47], Epcoritamab [48] bzw. Odronextamab [49] behandelt wurden, lag zwischen 7,9 und 19,4 Monaten bei medianen Beobachtungsdauern von 8,0 bis 25,5 Monaten (Anhang H).

Zur Beobachtung deutlicher Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten bei der AbD mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [50]) 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.

Orientierende Betrachtung von Fallzahlscenarien

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist bei Patientinnen und Patienten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens primäres Therapieziel. Die vorhandenen Daten zu Loncastuximab tesirin und den Vergleichstherapien liefern jedoch keine hinreichenden Informationen (siehe unten) für eine orientierende Fallzahlschätzung. Im vorliegenden AbD-Konzept erfolgt daher eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlscenarien. Dafür werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die auf Basis der im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine AbD zu Loncastuximab tesirin in Deutschland zur Verfügung stehenden Anzahl an Patientinnen und Patienten (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Gemäß dem vom G-BA gefassten Beschluss zu Loncastuximab tesirin [4] und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Tisagenlecleucel [51] sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

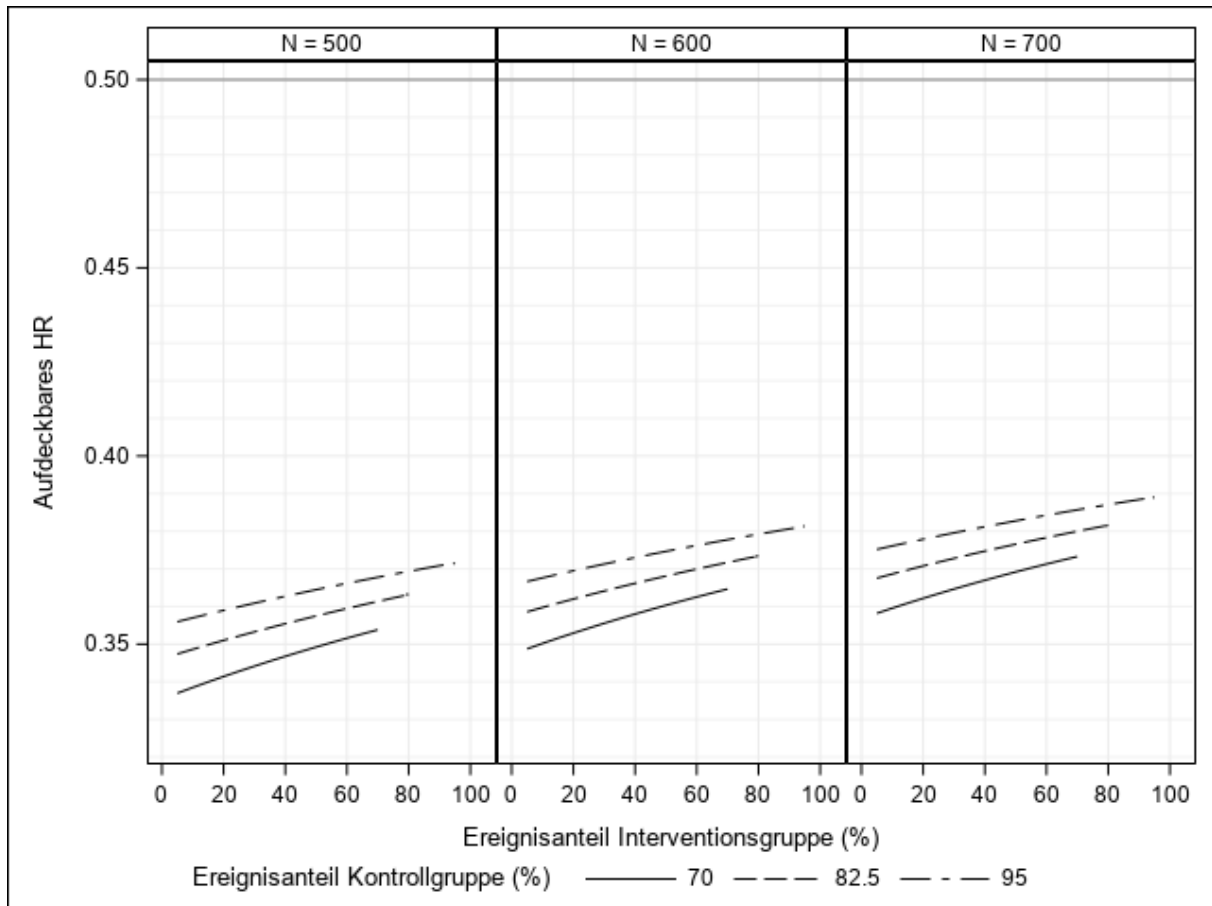
Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden im Folgenden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Gesamtüberlebens – dargestellt, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Hierfür werden die 3 Stichprobengrößen $N = 500$, $N = 600$ und $N = 700$ verwendet. Für die Kontrollgruppe werden basierend auf den gesichteten Daten Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 70 %, 82,5 % und 95 % zu Monat 36 angenommen (siehe „Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlscenarien“ unten). Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 70 %, bis 80 % bzw. bis 90 % dargestellt.

Weiterhin angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) sowie eine verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen wurden jeweils mittels SAS 9.4 unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 [52] durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Fallzahlbetrachtung für eine mögliche AbD zu Loncastuximab tesirin auf den Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Eine Unsicherheit ergibt sich daraus, dass in kürzerer Zeit mehrere Wirkstoffe im selben Anwendungsgebiet zugelassen wurden, für die der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen eingeleitet hat (siehe dazu auch Abschnitt 5.5.1.1). Der zukünftige Stellenwert der einzelnen Therapien (einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie) im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich nicht abschätzen. Es

werden daher Rekrutierungsverhältnisse von 1:1, 1:3 und 1:5 zwischen Intervention und Vergleichstherapie betrachtet (für 1:1 und 1:5 siehe Anhang G).

Die folgende Abbildung 1 zeigt den aufdeckbaren Effekt mit einer Spanne von ca. HR = 0,35 bis HR = 0,40 (mit einer Power von 80 %) zum Vorteil von Loncastuximab tesirin gegenüber der Vergleichstherapie unter Verwendung festgelegter Stichprobengrößen und Ereignisanteile in beiden Behandlungsgruppen (siehe auch Anhang G).



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

Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:3)

Aus Abbildung 1 geht z. B. hervor, dass bei einer Stichprobengröße von 600 Patientinnen und Patienten bei einem Verteilungsverhältnis von 1:3 zwischen Intervention und Vergleichstherapie, einem Ereignisanteil von 70 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 55 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,36 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden kann.

Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien

Zur Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien werden im Folgenden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den pivotalen Studien von Intervention und Vergleichstherapie inklusive der zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren beschrieben.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass Unsicherheiten vorliegen, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse deutlich einschränken. So ist unklar, wie hoch der Anteil der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt und ob sich dieser Anteil zwischen den Studien zu Loncastuximab tesirin und den Vergleichstherapien unterscheidet. Vor diesem Hintergrund kann auch die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nicht beurteilt werden, da nicht abgeschätzt werden kann, ob sich die jeweiligen Teilpopulationen der potenziell von der Fragestellung umfassten Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Anzahl vorangegangener Therapielinien und somit der Schwere und dem Fortschreiten der Erkrankung, sowie weiterer prognostischer Faktoren unterscheiden. Zudem sind die durch Extrapolation ermittelten Ereignisanteile zu Monat 36 aufgrund der getroffenen Annahmen [52] mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau lassen die aufgeführten Studienergebnisse keine hinreichende Einschätzung der Effekte zu, die für eine orientierende Fallzahlschätzung für den Vergleich von Loncastuximab tesirin mit der Vergleichstherapie notwendig wäre. Die Daten können aber Orientierungspunkte für die Ereignisanteile der Vergleichstherapien in den dargestellten orientierenden Fallzahlszenarien liefern.

Daten zur Vergleichstherapie

Zu den für die Konzepterstellung übermittelten Vergleichstherapien liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet unter anderem publizierte Ergebnisse zu Tafasitamab + Lenalidomid [45] und das Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin [46] vor (siehe Anhang H).

Für die Komparatoren Glofitamab, Epcoritamab und Odronextamab, die laut Auftrag des G-BA ergänzend berücksichtigt werden sollen, liegen jeweils Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben im Dossier zur Nutzenbewertung bzw. im EPAR vor (Glofitamab, [47], Epcoritamab [48] bzw. Odronextamab [49], siehe Anhang H).

Nach Extrapolation der Angaben für alle genannten Vergleichstherapien auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 36 Monaten [52] ergeben sich Ereignisanteile von 72 % bis 96 %. Hiervon abgeleitet wurden in den orientierenden Fallzahlszenarien Ereignisanteile zwischen 70 % und 95 % für die Kontrollgruppe berücksichtigt.

Daten zu Loncastuximab tesirin

Für Loncastuximab tesirin liegen Ergebnisse der 1-armigen Studie LOTIS-2 vor (Anhang H). Nach Extrapolation der Angaben auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 36 Monaten [52] ergibt sich ein Ereignisanteil 93 % unter Loncastuximab tesirin.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten kann auf Basis dieser Daten nicht abgeschätzt werden, wie viele Patientinnen und Patienten in die AbD eingeschlossen werden müssen, um unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese einen Vorteil von Loncastuximab tesirin abzuleiten.

5.5.3 Auswertung der Daten

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

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Loncastuximab tesirin soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [53]. 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 [54-56],

- 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 Fragestellung der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3,37]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [37]. 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 [57], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [58].

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

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

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Loncastuximab tesirin als auch für die 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 [59]. 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 [60].

Berücksichtigung retrospektiver Daten

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

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

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

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

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Loncastuximab tesirin hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^a
I(ntervention)	Loncastuximab tesirin
C(omparison)	Individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Bestrahlung
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 ▪ 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)^c - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)^c - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - schwerwiegende / schwere Neutropenie - Tumorlysesyndrom (TLS)^c - schwerwiegendes / schweres Tumor Flare^c - schwerwiegender / schwerer Erguss oder schwerwiegendes / schweres Ödem - schwerwiegende / schwere Phototoxizität - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>b. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>c. potenzielles spezifisches unerwünschtes Ereignis der zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren Glofitamab, Odronextamab und Epcoritamab (siehe Kapitel 2)</p> <p>CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome</p>	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Loncastuximab tesirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das GLA-Register und das RUBIN-Register scheinen grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim GLA-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (PROs und UEs) sowie der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus muss in beiden Registern sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig der Fragestellung zugeordnet werden können. Eine Kombination beider Register wäre ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen.
- Die AbD zu Loncastuximab tesirin sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Glofitamab und Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll. Daher ist für eine Realisierbarkeit empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der jeweiligen AbD zusätzlich im Kontrollarm der anderen 3 AbDs ausgewertet werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde deshalb eine orientierende Betrachtung von Fallzahlenszenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.

- Gemäß dem vom G-BA gefassten Beschluss zu Loncastuximab tesirin und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Tisagenlecleucel sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter 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, 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 Loncastuximab tesirin gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu geplanten und laufenden Studien ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung vergleichender Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll, eine AbD durchzuführen.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 hat der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab [5] bzw. Glofitamab [6] und Epcoritamab [7] im selben Anwendungsgebiet eingeleitet. In der vorliegenden Situation wäre die Durchführung einer AbD als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Patientinnen und Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt und jeder der 4 Wirkstoffe könnte jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden. 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 [61].

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [62]. 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 unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

7 Literatur

1. 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): Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7018/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Loncastuximab-tesirin_2022-AbD-004.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünftes Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 07.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6260/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_D-936_BAnz.pdf.
5. 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 diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2024 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6460/2024-02-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Odronextamab_2023-AbD-012.pdf.
6. 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): Glofitamab (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7019/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-abD_Glofitamab_2022-AbD-016.pdf.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Epcoritamab (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7020/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Epcoritamab_2022-AbD-018.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/I23-09>.
9. 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 Fünftes Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11128/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Loncastuximab-tesirin_2022-AbD-004_TrG.pdf.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [online]. 2022 [Zugriff: 18.02.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Lan_gversion_1.0.pdf.
11. Lenz G, Chapuy B, Glaß B et al. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Leitlinie [online]. 2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27): 3059-3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
13. Swedish Orphan Biovitrum. Loncastuximab tesirin (Zynlonta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/955/#dossier>.
14. European Medicines Agency. Zynlonta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf.

15. European Medicines Agency. EU Risk Management Plan for Zynlonta; Loncastuximab tesirine [online]. 2022 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/zynlonta-epar-risk-management-plan_en.pdf.
16. Food and Drug Administration. BLA 761196; BLA ACCELERATED APPROVAL [online]. 2021 [Zugriff: 30.01.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/761196Orig1s000ltr.pdf.
17. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments: searchable Database [online]. [Zugriff: 03.02.2025]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
18. ADC Therapeutics. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LOTIS-2) [online]. 2023 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589469>.
19. ADC Therapeutics. A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11.
20. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): 790-800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00139-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00139-X).
21. ADC Therapeutics. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Loncastuximab Tesirine in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or High-grade B-cell Lymphoma With Hepatic Impairment (LOTIS-10) [online]. 2024 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05660395>.
22. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. A Study of MT-2111 in Patients With Relapsed/Refractory DLBCL [online]. 2025 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05658562>.
23. University of Washington. Loncastuximab Tesirine for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies [online]. 2024 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453396>.
24. IRCCS Istituto Clinico Humanitas. Use of LONcastuximab Tesirine in patients with RELapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell LYmphoma (DLBCL) or High Grade B-Cell Lymphoma (HGBCL) who have progressive disease after CAR T-cell treatment - LORELY [online]. [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001147-24.

25. M. D. Anderson Cancer Center. A Phase II Study of Loncastuximab Tesirine as Consolidation Strategy in Patients With LBCL in PR After CAR T-cell Therapy [online]. 2024 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05464719>.
26. ADC Therapeutics. Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) [online]. 2021 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02669017>.
27. Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C et al. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2021; 137(19): 2634-2645. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007512>.
28. German Lymphoma Alliance. GLA-Register [online]. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/website-register.html>.
29. German Lymphoma Alliance. German Lymphoma Alliance-Registry; Protocol-Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2023.
30. iOMEDICO. Registry Platform Hematologic Malignancies (RUBIN) - Extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms (RUBIN) [online]. 2023 [Zugriff: 18.02.2025]. 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. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Forschung mit Krebsregisterdaten [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/.
33. Plattform § 65c [online]. [Zugriff: 19.01.2024]. URL: <https://plattform65c.de/>.
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: 06.03.2023]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
35. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Bundeseinheitlicher Onkologischer Basisdatensatz [online]. [Zugriff: 25.02.2025]. URL: <https://basisdatensatz.de>.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres DLBCL); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.igwig.de/projekte/a24-18.html>].

37. 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>.
38. Singer S, Bayer O, Schranz M et al. „Patient-reported outcomes“ in medizinischen Registern; Erfahrungen aus einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung. *Onkologie* 2024; 30(4): 304-311. <https://doi.org/10.1007/s00761-024-01494-2>.
39. 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>.
40. 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.
41. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.
42. 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>.
43. 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>.
44. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica* 2024; 109(4): 1184-1193. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283459>
45. Duell J, Abrisqueta P, Andre M et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica* 2024; 109(2): 553-566. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283480>.
46. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1041/#dossier>.

47. Roche Pharma. Glofitamab (Columvi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/978/#dossier>.
48. AbbVie Deutschland. Epcoritamab (Tepkinly); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1004/#dossier>.
49. European Medicines Agency. Ordspono; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 27.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf.
50. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL)) [online]. 2024 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_TrG.pdf.
52. Chow SC, Wang H, Shao J. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2003.
53. 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>.
54. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
55. 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>.

56. 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>.
57. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
58. 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).
59. 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>.
60. 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>.
61. 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.
62. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
63. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	29.01.2025	B-Zell Lymphom, B Cell Lymphoma, Lymphoma
Orphanet https://www.orpha.net/de/research-trials/registries	30.01.2025	Suche unter Forschungsprojekte und Register / Biobank: Suchbegriff: „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“
Heads of Medicines Agencies - European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies https://catalogues.ema.europa.eu/	30.01.2025	Lymphoma
Ausgewählte Websites		
Google https://www.google.de/	30.01.2025	Suchbegriffe: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom Register, diffuse large B cell lymphoma registry, DLBCL registry
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie https://www.dgho.de/	30.01.2025	browsen der Website
Lymphoma Coalition Europe https://lymphomacoalition.org/europe/	30.01.2025	browsen der Website
German Lymphoma Alliance https://www.german-lymphoma-alliance.de	30.01.2025	browsen der Website
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	24.01.2025	Suchstrategie siehe Anhang B
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	24.01.2025	Suchstrategie siehe Anhang B
Deutsches Register Klinischer Studien	24.01.2025	Suchstrategie siehe Anhang B

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 23, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [63] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/
2	*Lymphoma, B-Cell/
3	((b-cell or bcell) adj3 (lymphom* or malignanc*)).ti,ab.
4	((large cell* or lymphoid* or histiocytic* or plasmablastic*) adj3 lymphom*).ti,ab.
5	DLBCL.ti,ab.
6	or/1-5
7	*Registries/
8	(registry or registries).ti,ab.
9	or/7-8
10	6 and 9
11	remove duplicates from 10
12	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
13	hi.fs. or case report.mp.
14	or/12-13
15	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
16	11 not (14 or 15)
17	Cochrane database of systematic reviews.jn.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	meta analysis.pt.
20	or/17-19
21	10 and 20
22	16 or 21
23	22 and 20230924:3000.(dt).

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
B Cell Lymphoma [Condition OR Disease], Observational, Patient registries [Study Type]

2. *DRKS*

Anbieter: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie
B Zell AND Register
C83.3 im Feld [Untersuchte Krankheit/Gesundheitsprobleme]

Suche nach Studien zu Loncastuximab tesirin

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
B Cell Lymphoma [Condition OR Disease] AND Loncastuximab OR ADCT-402 [Other Terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
Loncastuximab OR ADCT-402 OR (ADCT 402) OR ADCT402

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
Loncastuximab, ADCT-402, ADCT402

Anhang C Rückmeldung zum GLA-Register

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

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung von 3 Konzepten für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für die Wirkstoffe Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

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 AbDs 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, 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)?
Insofern der Terminus „nicht geeignet“ klar definiert ist.

2. Lassen sich in Ihrem Patientenregister Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, von denjenigen Patientinnen und Patienten abgrenzen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt?

nein ja

Wenn **stringente Kriterien genutzt werden**, ist dies möglich, z.B. Charakterisierung über Krankheitsverlauf (CAR-Indikation)

1. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Ende der ersten Therapie und adäquate Allgemeinparameter oder
2. Rezidiv und adäquate Allgemeinparameter (begrenzte Anzahl).

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

3. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:
- a) für ein rezidiertes DLBCL?
 - Rückfall nach vollständiger Remission, ab 3 Monaten nach Therapieende
 - b) für ein refraktäres DLBCL?
 - Nicht Erreichen einer kompletten Remission am vorgesehenen Therapieende oder Rückfall innerhalb von 3 Monaten nach kompletter Remission (ggf. 6 Monate – im SAP zu definieren)
4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin und / oder Epcoritamab dokumentiert?

ja, mit Glofitamab ja, mit Loncastuximab tesirin ja, mit Epcoritamab - Uptake von Loncastuximab/Epcoritamab seit 2024, Glofitamab früher, vorgesehen sind alle Substanzen seit Initiierung.

5. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin oder Epcoritamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___
Es werden immer alle Therapien erfasst.

6. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des diffus großzelligem B-Zell-Lymphoms (DLBCL) 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):

Es erfolgt eine vollständige Dokumentation aller Wirkstoffe, Beginn und Ende jeder Therapielinie, Anzahl der vorgesehen und durchgeführten Therapiezyklen, Konsolidierungstherapie sowie Erhaltungstherapie (falls zutreffend). Zudem wird das Ansprechen auf jeden Therapieabschnitt (Induktion, Konsolidierung, +/- Erhaltung), sowie der Grund für das Therapieende (z.B. Therapieabschluss, Toxizität, Versagen etc.) dokumentiert.

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 36 – 49)

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

nein ja

Grundsätzlich wird die Therapieentscheidung, z.B. Tumorboard dokumentiert, allerdings keine differentialtherapeutische Betrachtung. Da ein Versagen auf die Therapie oder Abbruch wegen Toxizität (s. 6.) dokumentiert werden und eine Nachverfolgung wegen eines Progresses über den gesamten Krankheitsverlauf erfolgt, können die Gründe für eine neue Therapie jederzeit identifiziert werden.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Wesentliche Begleiterkrankungen werden erfasst, eine detaillierte Medikationsanamnese wird nicht routinemäßig erfasst (zu aufwändig): interessant wäre eine Verknüpfung zu Krankenkassendaten zu diesem Zweck, z.B. über Krankenkassennummer (soll im Register ab dem nächsten Amendment dokumentiert werden).

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Sämtliche verfügbare Informationen zu genetischen Informationen (IHC, FISH, NGS etc) können dokumentiert werden. Penetranz in der Routine durchaus heterogen.

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 12 – 15; MYC, BCL 2 und BCL 6 Translokation, DLBCL Subtyp (GBC, ABC))

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
Zu Beginn jeder Therapie werden Grundlaborparameter erfasst, zudem werden im Rahmen bestimmter Therapieverfahren (CAR, HDT) zentrale Labordaten (z.B. zur Rekonstitution) erfasst. Projektbezogen können weitere Daten im Verlauf eingesammelt werden.

Siehe annotierten aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 20 – 23)

11. 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:
Histologisch bestätigte Diagnose nach WHO, dynamische Kodierung bei Wechsel der Klassifikation.

Siehe annotierten aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 12)

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
Zum Ende jeder Therapie wird das Lymphomansprechen (Lugano-Kriterien) und die verwendete, diagnostische Methode (CT; PET/CT; MRT; Sonographie) erfasst.
Perspektivisch ist in den nächsten Jahren eine Bilddatenspeicherung avisiert, die theoretisch (sehr aufwändig (?Bedeutung)) für eine zentrale Befundung genutzt werden könnte.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

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

Projektspezifisch ist die prospektive PRO-Erhebung möglich, analog des Vorgehens in der von uns aktiv durchgeführten AbD (<https://www.g-ba.de/studien/abd/tecartus/>) beim Mantelzelllymphom. Details finden sich in: Kaiser et. al. 2023 ([Seltene Erkrankungen | Datenerhebungen zu Arzneimitteln – eine Perspektive für die Krebsregister | springermedizin.de](#)) und Singer et. al. 2024 („Patient-reported outcomes“ in [medizinischen Registern | Die Onkologie \(springer.com\)](#)).

Langfristig ist eine Standarderhebung mit Start jeder neuen Therapielinie und einmal jährlich für alle Patienten möglich (z.B. über Patient Self-Entry Mechanismen). Eingesetzt würde auch hier der EORTC QLQ-NHL-HG29 Fragebogen. Geplant ist hier eine direkte Kontaktierung der Patienten.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202____

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

s. 13. Eingesetzt wird auch hier der EORTC QLQ-C30 Fragebogen.

15. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Unerwünschte Ereignisse (UE) analog einer klinischen Prüfung werden routinemäßig nicht erhoben. Besondere UE wie beispielsweise ICANS, CRS nach CAR-T Gabe werden erfasst. Projektspezifisch kann die UE Erfassung ergänzt werden, was jedoch mit einem höheren Dokumentationsaufwand verbunden ist. Ressourcen müssen dann ggf. im Projekt vorgesehen werden. Analog der AbD beim Mantelzelllymphom bietet sich die Dokumentation relevanter AESI für die AbD an.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
entfällt

16. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
Körpergröße, Gewicht, ECOG, anatomische Ausbreitung, weiterhin Komorbiditäten und
Risikofaktoren werden routinemäßig dokumentiert.

Siehe annotierten aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 16-19),

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

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

Es wird der gesamte Krankheitsverlauf beginnend ab Erstdiagnose abgefragt.

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 12)

19. 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:

Patientenfaktoren: Es werden Datumsangaben zu Geburt und Tod erfasst. Die
Dokumentation von Schwangerschaften ist bereits vorgesehen.

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

Wichtige Untersuchungen: Labordaten, Datum von dokumentierten Bildgebungen

20. 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 Dosismodifikationen
routinemäßig erfasst.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B Seite 36-38, 44)

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

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z. B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)
Ausgewählte klinisch relevante Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre, pulmonale, renale, endokrine Vor- und Begleiterkrankungen) werden dokumentiert. Vor HDT oder vergleichbaren Therapieelementen werden die Parameter des HCT-CI-Scores erfasst.

Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 (z.B. Seite 26, 52).

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
Siehe annotierter aCRF_2024_10_31 Seite 12- 29.

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
Siehe annotierter aCRF_2024_10_31.

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

nein ja

Aufgrund der Heterogenität der Krankheits- und Therapieverläufe sind relative Zeitpunkte definiert, z.B. wird vor jeder neuen Therapie eine Erfassung von Komorbiditäten durchgeführt, ebenso die Erhebung von Laborparametern etc. Dies erlaubt einen besseren linienspezifischen Vergleich als die Festlegung von absoluten Zeitpunkten.
EPRO-Untersuchungen müssen ebenfalls relativ zu definierten Therapielinien durchgeführt werden, demgegenüber werden absolute Zeitpunkte für dezidierte Daten erhoben: ED, PD, Tod.

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

Über den gesamten Krankheitsverlauf: Erstdiagnose bis zum Tod, Rücknahme des Einverständnisses oder „Lost to follow up“.

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

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

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

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

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

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

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

- Patientinnen und Patienten/Angehörige (theoretisch zukünftig möglich)
 Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen und Therapeuten
 Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Abhängig von der Zuständigkeit in den jeweiligen Zentren.

PROs werden aktuell beim Patienten papierbasiert erfasst und vom Studienpersonal in das Register eingepflegt.

Die Etablierung eines Patientenportals ist grundsätzlich vorgesehen.

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

- nein ja ja, als Anlage beigefügt

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

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Kodierhandbuch / projektspezifische SAP's

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

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
 ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

32. 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.

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

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Online Schulungen bei Initiierung und regelmäßig für neues Studienpersonal oder zur Auffrischung. Zusätzlich werden projektspezifische Schulungen durchgeführt.

34. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der interessierenden Patientenpopulation in das Register?

nein ja

Alle Patienten über 18 Jahre mit DLBCL und unterschriebener Einwilligungserklärung können im Register dokumentiert werden. Dies erlaubt eine repräsentative Erfassung aller Patientengruppen

35. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

- nein
 teilweise
 ja
- Source Data Verification
 - Registermonitoring durch externe Audits
 - Registermonitoring durch interne Audits

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

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

Projektspezifisch kann die Datenvalidierung analog dem Vorgehen in klinischen Prüfungen ausgeweitet werden.

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

Bislang ist noch keine systematische Analyse vorhanden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
entfällt

37. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Die Daten werden mit dem von Elsevier/Ennov entwickelten klinischen Datenmanagementsystem (CDMS) MACRO erfasst und zunächst verarbeitet. MACRO wurde entwickelt, um die Anforderungen der ICH Good Clinical Practice, 21 CFR Part 11 und der EU-

Richtlinie über klinische Prüfungen zu unterstützen. Wenn ein Wert, Attribut oder Überschreibungsgrund geändert wird, werden Datum/Uhrzeit der Änderung und der Name des Benutzers, der sie vorgenommen hat, aufgezeichnet.

38. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

nein ja

Das für die Durchführung von klinischen Prüfungen etablierte QMS der Universitätsmedizin Mainz wird hier genutzt.

39. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Das Database Change-Management Log wird gemäß interner SOP kontinuierlich geführt, darüber hinaus wird bei jeder Änderung die List of Variables sowie der annotierte CRF neu generiert.

40. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Der Registerbetrieb erfolgt durch den GLA e.V. ohne Einflussmöglichkeiten durch externe Partner. Die Kontrolle erfolgt durch das GLA-Steering-Board. Datenbankbetrieb, klinisches Monitoring und Auswertung erfolgen wissenschaftlich unabhängig durch die Universitätsmedizin Mainz.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Registerprotokoll

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

nein ja unklar

42. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

nein ja

43. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
 in Form von Auswertungen aktueller Daten
 Sonstiges (bitte kurz erläutern):

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

- a) Innerhalb von ca. 3 Monaten
 b) Innerhalb von ca. 3 Monaten, Dritte dürfen nicht PU sein, möglich: third party

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

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

Modularer Aufbau mit Erweiterungsoptionen.

und mit folgender Frist: ___1-3___ Monate, Abhängig von Umfang, Relevanz und Dringlichkeit

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

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

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

Falls ja:

- a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?
 Die Überlegungen zum „Record Linkage“ sind aktuell noch auf der Ebene der Vollständigkeit der Datendokumentation. Ein Abgleich mit den Krebsregistern würde eine Aussage zur Vollständigkeit der Datenerfassung hinsichtlich Patientenzahl und Versorgern ermöglichen. Wenn dieser Abgleich in der Zukunft etabliert ist, dann wäre der Abgleich der Therapielinien

und Outcomes der nächste Schritt. Für die lost-to-follow up und Überlebensanalyse werden die Daten mit den Melderegistern abgeglichen. Theoretisch ist auch ein Abgleich z.B. mit Daten der Krankenkassen möglich.

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

nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

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

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Durch den Datenabgleich mit den Melderegistern kann hier jeder Patient weiterverfolgt werden, wenn das behandelnde Zentrum den Kontakt verloren hat. Die Patienten können zudem von der Vertrauensstelle direkt kontaktiert werden.

48. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die zu erhebenden Daten entsprechen, abgesehen von der PRO Erhebung, den in der Routine erhobenen Daten. Somit können die Datensätze mit ausreichenden Ressourcen leicht vervollständigt werden. Für die PRO Erhebung ist ein Kontakt- und Nachverfolgungssystem etabliert (Kaiser 2023 (s.o.), Singer 2024 (s.o.)), dass auch für die PROs eine sehr gute Vollständigkeit auch in diesem Projekt erwarten lässt.

49. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Siehe Frage 35

50. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Durch die Maßnahmen zur Qualitätskontrolle wird die Korrektheit der Daten sichergestellt. Die Einheitlichkeit unterstützen wir dadurch, dass der erhobene Datensatz mit Nachdruck konstant gehalten wird, Ergänzungen nur bei neuen Therapieoptionen/Erkenntnissen erfolgen und Änderungen an Datenfelder grundsätzlich vermieden werden. Die Erfahrung der Universitätsmedizin Mainz z.B. aus der Zusammenarbeit mit dem Deutschen Mukoviszidoseregister zeigt, dass jede Veränderung die Konsistenz gefährdet. Die Aktualität der Daten erreichen wir zunächst durch die Möglichkeit, dass die Zentren Ihre Daten analog zum Vorgehen in einer klinischen Prüfung jederzeit eingeben und korrigieren können, im Gegensatz zu den Daten in den Krebsregistern.

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Grundsätzlich kann in Registern ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere die Selektion von teilnehmenden Zentren basiert häufig auf Grundlage der dort vorhandenen Ressourcen, was in Konsequenz größere Therapiezentren begünstigt. Gleichzeitig ist das bei den zu untersuchenden Therapiemethoden im konkreten Fall günstig, da die Therapiedurchführung regelhaft nur in größeren Zentren erfolgen wird. Dies gilt insbesondere für die bi-spezifischen AK, das ADC (Lonca) kommt auch in kleineren Zentren zum Einsatz.

Grundsätzlich spricht die GLA breit Zentren unterschiedlicher Versorgungsebenen an (stationäre VE und ambulante VE). Auf Ebene der Patienten wird a priori keinerlei Patientenselektion durchgeführt (alle Patienten können eingeschlossen werden).

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

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Dubletten werden von der Vertrauensstelle identifiziert

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

53. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Im Prinzip kann nach jedem dokumentierten Parameter gefiltert werden.

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

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

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

55. 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

56. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert:
- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien sind dokumentiert?
 - a. Zum jetzigen Zeitpunkt sind 605 Patienten insgesamt dokumentiert. Davon sind 79 Patientinnen und Patienten (ca. 13%) mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien dokumentiert
 - b) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation (mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, **für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt** sind dokumentiert?
 - a. Das lässt sich nicht einfach auslesen, da hierfür die „Disqualifikation“ im Einzelnen geprüft werden muss. Hierfür müssen dann definierte Kriterien eingesetzt werden. Für die Vorabfrage zu aufwändig und in der Kürze der Zeit nicht zu lösen.
 - c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit einem der genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?
 - b1) Glofitamab: 11
 - b2) Loncastuximab tesirin: 2
 - b3) Epcoritamab: 5
 - d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als die oben genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?
In der 3. Linie somit ca. 61

57. 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:

Grundsätzlich ist zu unterscheiden

- Bi-spezifische AK (Glofitamab und Epcoritamab): wahrscheinlich überwiegend in größeren Zentren, hohe Abdeckung durch Register – hier sehr gut.

- Antibody drug conjugat (Loncastuximab tesirin): eher heterogener, auch kleinere Zentren, die einfach keine Ressourcen besitzen an Registern teilzunehmen.

58. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

Wir versuchen Tumorboardbefunde als Richtungsentscheidungen zu dokumentieren. Je kleiner die Einrichtungen, desto geringer die Rate an Tumorboardberatungen.

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

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Zurzeit werden nicht alle Zentren an das Register angebunden. Gerade für kleinere Einrichtungen bleibt das auch sehr unwahrscheinlich.

Ggf. kann über ein Modell des „Remote Data Entry“ (große Zentren dokumentieren für kleinere, Aufklärung über zentrale Zentren) eine Verbesserung erreicht werden.

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

nein ja unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Siehe Frage 57

Anhang D 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 von 3 Konzepten für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für die Wirkstoffe Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

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 AbDs 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, 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. Lassen sich in Ihrem Patientenregister Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, von denjenigen Patientinnen und Patienten abgrenzen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt?

nein ja

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

3. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes DLBCL?
b) für ein refraktäres DLBCL?

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 DLBCL, 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.

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin und / oder Epcoritamab dokumentiert?

ja, mit Glofitamab ja, mit Loncastuximab tesirin ja, mit Epcoritamab

nein noch nicht, aber prospektiv geplant ab 2025/2026 (ergänzende retrospektive Erfassung der Patientenpopulation für den Zeitraum davor möglich)

5. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin oder Epcoritamab dokumentiert?

nein ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
 noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

6. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des diffus großzelligem B-Zell-Lymphoms (DLBCL) 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 DLBCL mit Datum der ersten und letzten Applikation, Dosis, Applikationstage pro Zyklus, Anzahl Zyklen, Zykluslänge.

7. 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.

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

nein ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
 noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

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.

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

- nein ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
 noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

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.

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

- nein ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
 noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

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.

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

- nein ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
 noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

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

Erfasst wird (neben der bereits oben erwähnten Zytogenetik) der Subtyp des DLBCL erfasst. Prinzipiell könnten weitere Daten bzw. -details erfasst werden.

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

- nein ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
 noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

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.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

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-HG29 erfasst. Bei Einschluss ins Register (Beginn der aktuellen Therapielinie) sowie alle 3 Monate für die ersten 12 Monate. Der Zeitraum kann verlängert werden.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

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.

15. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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).

16. 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.

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

nein ja für den Zeitraum vor Zulassung der drei Medikamente
 noch nicht, aber geplant ab 2025/2026

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.

18. 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:

19. 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:

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

20. 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:

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

nein ja

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

Es werden die Komorbiditäten des Charlson-Comorbidity-Index explizit erfasst. Alle weiteren Begleiterkrankungen werden als Freitext dokumentiert.

22. 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 2025/26) PRO/QoL (s.o.).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

23. 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:

24. 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.

25. 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) sollen ab 2025/2026 (geplante Weiterbeobachtung und Neu-Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL) erfasst werden. Die Beobachtung aller bereits rekrutierten Patientinnen und Patienten wird fortgesetzt, aktuell bis mindestens Ende 2031 geplant.

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

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.).

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

nein ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

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. IPI 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

28. 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.

29. 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:

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

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

31. 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:

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

- nein ja

33. 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).

34. 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)

35. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

nein
 teilweise
 ja
 Source Data Verification

- Registermonitoring durch externe Audits
- Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja 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

36. 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:

37. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

- nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Im eCRF ist ein Audit Trail implementiert, so dass alle Datentransaktionen nachvollziehbar sind.

38. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

nein ja

39. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Die zum Projekt gehörenden Pläne (z.B. Projektplan, Analyseplan, Monitoringplan) werden bei Änderungen von Prozessen oder Definitionen aktualisiert.

40. 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:

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

nein ja unklar

42. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

nein ja

43. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus 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.

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

- a) Innerhalb von ca. 0-2 Monaten, je nach Umfang der Analyse tagesaktuell
b) Innerhalb von ca. 0-1 Monaten

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

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

und mit folgender Frist: 3-6 Monate

46. 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.

47. 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:

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Der Anteil Patienten, deren Beobachtungen wegen Lost-to-Follow-Up vorzeitig abgeschlossen wurde, liegt bei weniger als 15%.

48. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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.

49. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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.

50. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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.

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- 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)

52. 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:

53. 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).

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

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

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

55. 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): siehe Marschner et al., 2024 DOI: [10.1002/ijc.35071](https://doi.org/10.1002/ijc.35071)

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

56. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert:

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien sind dokumentiert?

Stand 14.02.2025 sind 349 Patientinnen und Patienten dokumentiert, die Rekrutierung soll fortgesetzt werden.

- b) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation (mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, **für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt** sind dokumentiert?

Stand 14.02.2025 sind 69 Patientinnen und Patienten mit Drittlinie dokumentiert. Für die Beantwortung der Frage nach Eignung oder Nicht-Eignung für CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation müssten Parameter definiert werden. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten bei Beginn der Drittlinie ist 75.5 Jahre.

- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit einem der genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?

b1) Glofitamab:

b2) Loncastuximab tesirin:

b3) Epcoritamab:

Stand 14.02.2025 keine, da die Nachbeobachtung der Patienten/Neurekrutierung neuer Patienten seit Zulassung der drei Medikamente pausiert.

- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als die oben genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?

Stand 14.02.2025 – siehe Frage b – es ist für alle 69 Patientinnen und Patienten eine Drittlinientherapie dokumentiert.

57. 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 99 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 DLBCL 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.

58. 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.

59. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Es nimmt eine Stichprobe der Behandlerinnen und Behandler in Deutschland am Register teil (s. Frage 57) 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 Vollständigkeit 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 DLBCL 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 E Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zu den Klinischen Krebsregistern dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung von 3 Konzepten für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für die Wirkstoffe Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

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 AbDs 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, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein ja

Ergänzung:

Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom können aufgrund des ICD-10 Codes und der Morphologie (ICD-O) identifiziert werden. Subtypen können teilweise über eine eigenen Morphologie-Code identifiziert werden, für Studien ggf. auch mit Hilfe des Pathobefundtextes. Die Therapiemeldungen enthalten Angaben zu Protokoll- und/oder Substanz. Diese Information wird üblicherweise dem Arztbrief entnommen und stellt daher die tatsächlich verabreichte Therapie dar. Ein Datenfeld für die Erfassung der Therapielinie ist aktuell nicht vorhanden. Bei vollständiger Dokumentation des Verlaufs kann die Therapielinie indirekt abgeleitet werden.

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

2. Lassen sich in Ihrem Patientenregister Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, von denjenigen Patientinnen und Patienten abgrenzen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt?

nein ja

Ergänzung:

Die Indikation für eine CAR-T-Zell Therapie wird durch das Register gängigen Literaturquellen (S3 Leitlinie, Onkopedia Leitlinie) entnommen. In der aktuellen Version der S3 Leitlinie zum diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom wird die Anwendung einer CAR-T-Zell Therapie z.B. bei PBML (primär mediastinales B-Zell-Lymphom) bei refraktärer oder rezidivierter Erkrankung in der Drittlinie empfohlen. Das PBML kann durch die ICD-10, den Morphologie-Code und die Lokalisation identifiziert werden (ICD C85.7; Morphologie ICD-O 9679/3, Topographie ICD-O C38.1, C38.2, C38.3). Die Drittlinie kann derzeit nur bei vollständiger Dokumentation aller Therapien und des Verlaufs erkannt werden.

Evtl. vorhandene Kontraindikationen für die CAR-T-Zell-Therapie (Patient/Patientin z.B. nicht Hochdosis-fähig) werden durch das Register nicht erfasst.

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

3. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

a) für ein rezidiertes DLBCL?

Das rezidierte DLBCL wird Hilfe der Verlaufsmeldungen identifiziert (nach Verlaufsmeldung zum Erreichen einer Vollremission beim Abschluss der Primärtherapie, weitere Verlaufsmeldung mit späterem Datum und Angabe Rezidiv oder Progression.

b) für ein refraktäres DLBCL?

Eine refraktäre Erkrankung kann über den Beendigungsgrund einer Meldung zur Systemtherapie identifiziert werden (Abbruch wegen Progress) und/oder über eine Verlaufsmeldung (Datum nach Therapiebeginn) mit Angabe stable disease oder Progress.

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin und / oder Epcoritamab dokumentiert?

ja, mit Glofitamab ja, mit Loncastuximab tesirin ja, mit Epcoritamab

nein noch nicht, aber geplant ab 202____

5. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Glofitamab, Loncastuximab tesirin oder Epcoritamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202____

6. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des diffus großzelligem B-Zell-Lymphoms (DLBCL) 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):

Es wird uns gemeldet, nicht bei uns erhoben: Gemäß oBDS: Felder 16.1 bis 16.8 (zzgl. NW 15.1-15.3) Intention, Stellung zur OP, Art der sy Therapie, Therapiebeginn, Therapieende, Substanz, Protokoll, Ende (Grund), bei Abbruch: Abbruchgrund, Nebenwirkungen nach CTCAE innerhalb 6 Wochen nach Therapieende. Quelle www.basisdatensatz.de

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

nein ja

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Nur onkologische Begleiterkrankungen

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

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

Siehe oBDS Item 23

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

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

11. 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:

Pathologiebefund, i.d.R. im Volltext. Es erfolgt hier eine strukturierte Erfassung nach oBDS.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

15. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Siehe oBDS; Item 15

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

16. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

In einigen Krebsregistern ja, in anderen noch nicht.

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

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

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

18. 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:

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

19. 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:

20. 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:

- *Siehe oBDS Item 16*
- *Liste meldepflichtiger Protokolle*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

<https://plattform65c.atlassian.net/wiki/spaces/UMK/pages/15532516/Protokolle+und+Substanzen>

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

- nein ja

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

Nur onkologisch Vorerkrankungen (ICD-10 gemäß meldepflichtiger Diagnosen)

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

Anlass für Verlaufsmeldungen sind Nachuntersuchungen und Statusänderungen des Tumorgeschehens. Erfassung der Meldungen gemäß oBDS in folgenden strukturierten Ausprägungen:

17 Verlauf

- 17.1 Untersuchungsdatum Verlauf*
- 17.2 Gesamtbeurteilung des Tumorstatus*
- 17.3 Tumorstatus Primärtumor*
- 17.4 Tumorstatus Lymphknoten*
- 17.5 Tumorstatus Fernmetastasen*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe <https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>, Item 17

23. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinblick auf die interessierende Patientenpopulation?

- 1. Diagnose einer Tumorerkrankung*
- 2. histologische, zytologische und autoptische Sicherung der Diagnose („Pathologen-Meldung“)*
- 3. Beginn einer therapeutischen Maßnahme*
- 4. Abschluss einer therapeutischen Maßnahme einschließlich Abbruch (und Verweigerung)*
- 5. Änderungen im Krankheitsverlauf (v. a. Rezidive und Metastasen)*
- 6. Tod des Patienten*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

24. 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:

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

Bsp.

In Baden-Württemberg seit ED 2009

In Schleswig-Holstein ab 2017

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

Allgemeiner Leistungszustand (ECOG), <https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>, Item 12

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

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

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

28. 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:

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

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

Basis ist die gesetzliche Grundlage nach § 65c SGB V.
<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>

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

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

basisdatensatz.de, Felddefinitionen und dort sind auch Referenzlisten für Hersteller von Tumordokumentationssystemen hinterlegt: unter Dokumente/Umsetzungsleitfaden/Datensatz/Kataloge
<https://plattform65c.atlassian.net/wiki/spaces/UMK/pages/15534722/Kataloge>

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

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
 ja, SOP

als Anlage beigelegt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

<https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz>
SOP sind nicht öffentlich verfügbar

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

- nein ja

onkologischer Basisdatensatz mit Zusatzmodulen (Mamma, KRK, Malignes Melanom und Prostata Ca)

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

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Diverse Schulung der Melder an die Krebsregister

34. 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:

Alle bösartigen Neubildungen einschließlich ihrer Vorstufen, Frühstadien sowie Neubildungen unsicheren und unbekanntem Verhaltens sowie gutartige Tumoren des zentralen Nervensystems

35. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

- nein
- teilweise
- ja
 - Source Data Verification
 - Registermonitoring durch externe Audits
 - Registermonitoring durch interne Audits

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

*Vollständigkeitsprüfungen analog Förderkriterien zur Vollständigkeit (HV-Anteil, Histos, TNM-Angaben (wenn definiert), R-Klassifikation bei resezierenden OPs, DCO-Rate), Plausibilitätsprüfungen, Vollständigkeitsprüfungen, Datenqualitätssicherungsmaßnahmen, externe Vollständigkeitsprüfungen durch das ZfKD
z.B. Plausibilitätsprüfungen*

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

Bsp. für BW:

DCO-Rate <5%

bestätigte Vollzähligkeitsprüfungen (ZfKD) 2014-2023

HV-Anteil > 85% (Datenjahr 2024)

TNM-Angaben >80% (Datenjahr 2024)

Histologie (wenn HV, Datenjahr 2024) >85%

R-Klassifikation >95%

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:

Integraler Bestandteil der Krebsregistersoftware

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 Versionen von Kodierungssystemen wie ICD-10, ICD-O, TNM werden mitgeführt*
- *Versionierung von Arbeitshilfen und SOPs, IT-Systemanpassungen werden in Confluence (elektronische Bibliothek) mit Versionsnummer geloggt und erfasst.*

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

- *Ja, durch die Krebsregistergesetze*
- *Beratungsgremium „Landesqualitätskonferenz“ und „Beirat“*

- *Vom LKrebsRG vorgeschrieben und gegenüber GKV und Land jährlich nachzuweisen.*

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):

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. 2-12 Monaten

b) Innerhalb von ca. 6-12 Monaten

in Abhängigkeit von den bereitgestellten Ressourcen

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: _____ Monate

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

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

- *Einwilligung der Personen aus der anderen Datenquelle oder*
- *Erfüllung der Voraussetzung zur Datenzusammenführung nach dem GDNG*

Falls ja:

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

Versichertennummer, Name und Adresse

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:

Regelmäßiger Abgleich mit Meldebehörden und Gesundheitsämtern

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:

Für die betreffende Entität liegt derzeit keine umfassende Bewertung der Vollständigkeit der Datensätze vor. Dazu wäre auch eine Definition der interessierenden Variablen erforderlich

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:

Daten stammen aus der Versorgungsrealität und sollten durch Behandlungskontext auch richtig sein.

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:

Erfahrung aus anderen Studien

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:

Vollerhebung!

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:

Record Linkage beim Meldungseingang, automatisierte Primärtumoranalyse (best-of-Bildung) nach inhaltlicher Meldungsvalidierung

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:

Behandelnde Einrichtung ist Teil des Datensatzes

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).

Derzeit laufen diverse Studien in anderen Indikationen, z.B. zu Lungenkrebs, Schilddrüsenkrebs, Mammakarzinom und andere

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. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert:

Die Zahlen zur Frage 55 sind aus dem Krebsregister Baden- Württemberg

a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien sind dokumentiert?

Gesamt: 149

Annahme: Ab ED 2022, damit vorlaufende Therapien bei Gabe der Substanzen des Interesses auch mit Erst- und Zweitlinie vergeben werden konnten.

b) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation (mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, **für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt** sind dokumentiert?

Keine Aussage möglich, da Kontraindikation mit Registerdaten nicht abbildbar sind

c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit einem der genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?

b1) Glofitamab: 31 (35*)

b2) Loncastuximab tesirin: 7 (7*)

b3) Epcoritamab: 7 (7*)

Zahlen aus dem LKR in BW.

** Es ist unklar, ob alle Vortherapien nach Kriterien von 56b im Register gemeldet wurden und daher wird auch die Anzahl an Patienten mit ICD-10 C83.3 und Histo 9680/3 ab ED 2022 mit Substanzangabe nach 56 c (b1) (b2) (b3) bereitgestellt.*

d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als die oben genannten Wirkstoffe erhalten haben, sind dokumentiert?

149-45= 104 Fälle mit mind. 2 Therapielinien.

1.071 Fälle insgesamt mit Diagnose/ Histokombination ab 1. Therapielinie
Annahme: Ab ED 2022.

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:

Meldepflicht

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

Eventuell kann das Datum der Tumorkonferenz verwendet werden.

Tumorkonferenzen mit Angabe einer Therapieempfehlung liegen nicht flächendeckend vor, da noch kein Meldeanlass mit Meldepflicht. Feldinhalt:

[https://www.basisdatensatz.de/feld/266/tumorkonferenz-therapieempfehlung-typ-mit-zugehörigem Datum](https://www.basisdatensatz.de/feld/266/tumorkonferenz-therapieempfehlung-typ-mit-zugehoerigem-datum) (möglichst Tag genau)

58. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Meldepflicht

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

nein ja unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Meldepflicht

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

In den nachfolgenden Tabellen 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 [3] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

F.1 GLA-Register

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

Nr.	Qualitätskriterium	GLA-Register
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja
	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

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

Nr.	Qualitätskriterium	GLA-Register
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

F.2 RUBIN-Register

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	RUBIN-Register
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	RUBIN-Register
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja
	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

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das RUBIN-Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	RUBIN-Register
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

F.3 Klinische Krebsregister

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	Klinische Krebsregister
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja

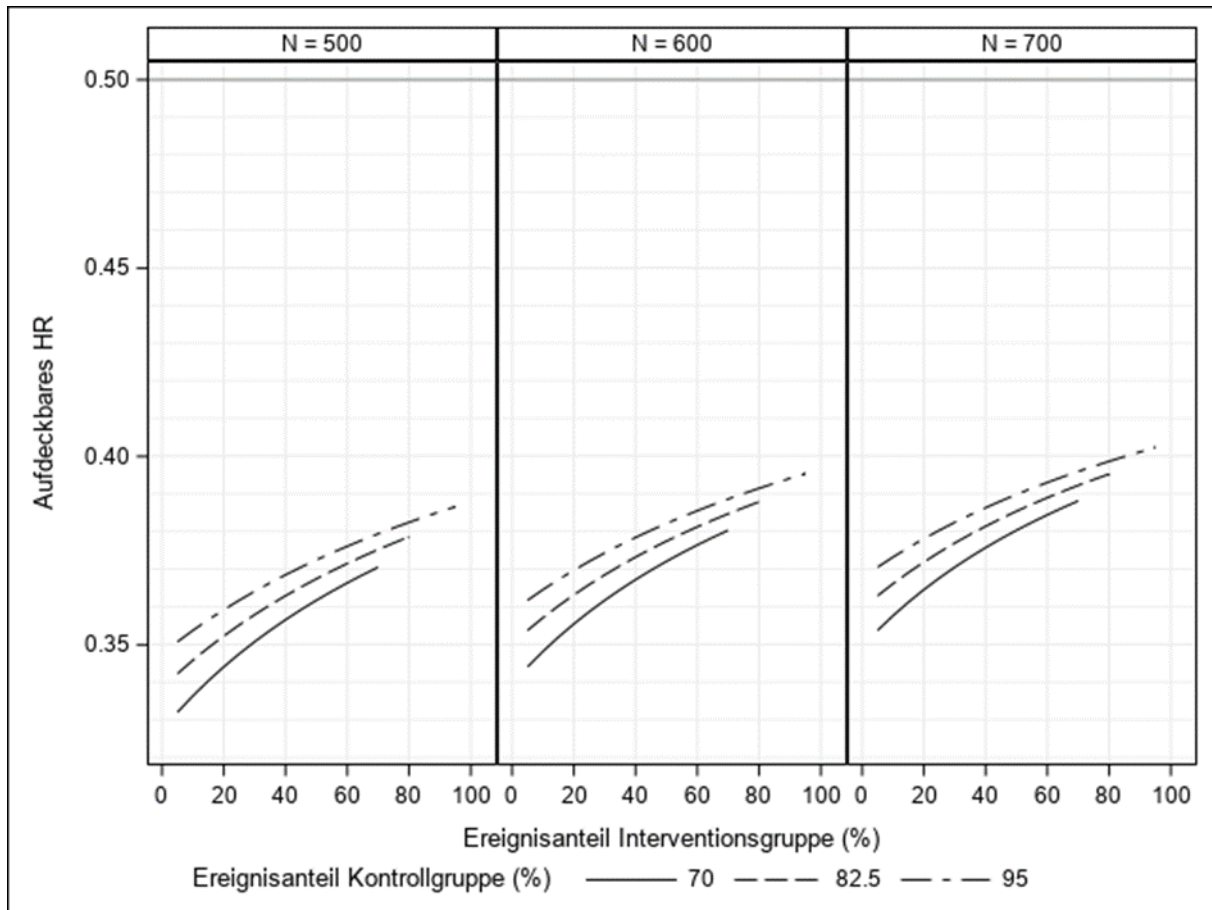
Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	Klinische Krebsregister
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)	unklar
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)	teilweise
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	ja, gesetzliche Meldepflicht
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja, gesetzliche Meldepflicht
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	unklar
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	teilweise
18	Datenkonsistenz über die Zeit	teilweise
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister (mehrseitige Tabelle)

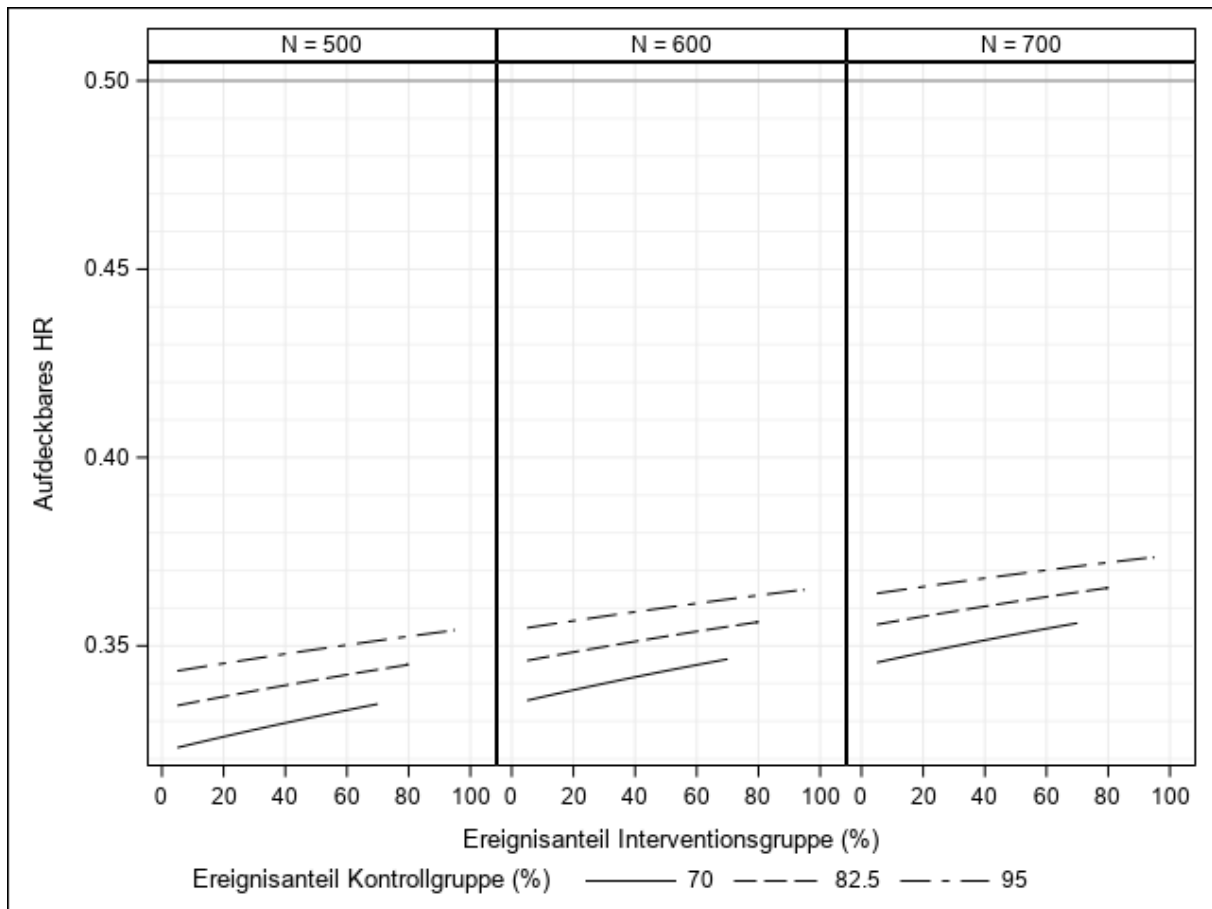
Nr.	Qualitätskriterium	Klinische Krebsregister
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	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)	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	nein
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	ja
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	ja

Anhang G Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und Vergleichstherapie für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen



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

Abbildung 2: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:1)



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

Abbildung 3: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:5)

Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1, 1:3 und 1:5 (Intervention:Kontrolle); Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test); Power 80 %; verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:								
		Verteilungsverhältnis 1:1			Verteilungsverhältnis 1:3			Verteilungsverhältnis 1:5		
		Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700
5	70	0,33	0,34	0,35	0,34	0,35	0,36	0,32	0,34	0,35
10	70	0,34	0,35	0,36	0,34	0,35	0,36	0,32	0,34	0,35
15	70	0,34	0,35	0,36	0,34	0,35	0,36	0,32	0,34	0,35
20	70	0,34	0,36	0,36	0,34	0,35	0,36	0,33	0,34	0,35
25	70	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36	0,33	0,34	0,35
30	70	0,35	0,36	0,37	0,34	0,36	0,36	0,33	0,34	0,35
35	70	0,35	0,36	0,37	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
40	70	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
45	70	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
50	70	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
55	70	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
60	70	0,37	0,38	0,38	0,35	0,36	0,37	0,33	0,34	0,35
65	70	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37	0,33	0,35	0,36
70	70	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37	0,33	0,35	0,36
5	82,5	0,34	0,35	0,36	0,35	0,36	0,37	0,33	0,35	0,36
10	82,5	0,35	0,36	0,37	0,35	0,36	0,37	0,33	0,35	0,36
15	82,5	0,35	0,36	0,37	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36
20	82,5	0,35	0,36	0,37	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36

Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1, 1:3 und 1:5 (Intervention:Kontrolle); Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test); Power 80 %; verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:								
		Verteilungsverhältnis 1:1			Verteilungsverhältnis 1:3			Verteilungsverhältnis 1:5		
		Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700
25	82,5	0,36	0,37	0,37	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36
30	82,5	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37	0,34	0,35	0,36
35	82,5	0,36	0,37	0,38	0,35	0,37	0,37	0,34	0,35	0,36
40	82,5	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,37	0,34	0,35	0,36
45	82,5	0,37	0,38	0,38	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
50	82,5	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
55	82,5	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
60	82,5	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
65	82,5	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
70	82,5	0,38	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,36
75	82,5	0,38	0,39	0,39	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,36
80	82,5	0,38	0,39	0,4	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,37
5	95	0,35	0,36	0,37	0,36	0,37	0,38	0,34	0,35	0,36
10	95	0,35	0,36	0,37	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,36
15	95	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,38	0,34	0,36	0,37
20	95	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
25	95	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
30	95	0,36	0,37	0,38	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37

Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1, 1:3 und 1:5 (Intervention:Kontrolle); Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test); Power 80 %; verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:								
		Verteilungsverhältnis 1:1			Verteilungsverhältnis 1:3			Verteilungsverhältnis 1:5		
		Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700	Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700
35	95	0,37	0,38	0,38	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
40	95	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
45	95	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
50	95	0,37	0,38	0,39	0,36	0,37	0,38	0,35	0,36	0,37
55	95	0,37	0,38	0,39	0,37	0,38	0,38	0,35	0,36	0,37
60	95	0,38	0,39	0,39	0,37	0,38	0,38	0,35	0,36	0,37
65	95	0,38	0,39	0,39	0,37	0,38	0,38	0,35	0,36	0,37
70	95	0,38	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
75	95	0,38	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
80	95	0,38	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
85	95	0,38	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
90	95	0,39	0,39	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37
95	95	0,39	0,4	0,4	0,37	0,38	0,39	0,35	0,36	0,37

HR: Hazard Ratio

Anhang H Datengrundlage für die Extrapolation zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 11: Gesamtüberleben und Beobachtungsdauer

Wirkstoff	N	Mediane Beobachtungsdauer in Monaten [95 %-KI]	Medianes Gesamtüberleben in Monaten [95 %-KI]	Ereignisanteile extrapoliert zu Monat 36 [%]	Studie
Intervention					
Loncastuximab tesirin	145	7,8 [Min; Max: 0,3; 42,6]	9,5 [6,7; 11,5]	93	LOTIS-2 ^a
Vergleichstherapie					
Tafasitamab + Lenalidomid	40	65,6 [57,9; 70,3]	15,5 [8,6; 45,5]	80	L-MIND
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	48	bis zu 64 Monate	11,2 [7,7; 13,9]	89	GO29365, YO41543 ^b
Epcoritamab	139	25,5 [24,4; 26,1]	19,4 [11,7; 27,7]	72	GCT3013-01
	36	22,1 [21,2; 24,6]	14,9 [8,4; n. b.]	81	GCT3013-04
Odronektamab	60	17,3 [12,4; 23,0]	7,9 [4,4; 15,3]	96	ELM-2 ^c
	40	16,2 [8,0; n. b.]	10,5 [5,4; 15,8]	91	ELM-1 ^d
Glofitamab	115	8,0 [Min; Max: 0,1; 29,2]	10,2 [7,5; 15,7]	91	NP30179 ^e
a. Datenschnitt 15.09.2022 b. gepoolte Auswertung c. zulassungskonform behandelte Teilpopulation der DLBCL-160 mg-Kohorte; Datenschnitt 20.10.2023 d. zulassungskonform behandelte Teilpopulation der Expansionskohorte; Datenschnitt 22.01.2024 e. gepoolte Kohorten D2 [Sub.2] und D3 KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar					

Anhang I Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem 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?