

Kurzfassung

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

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

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

Methoden

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

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

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

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

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

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

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

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

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

Indikationsregister

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

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

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

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

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

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

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

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

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

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

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

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

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

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

Auswertung der Daten

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

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

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

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

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

Fazit

Das Konzept zur AbD für Brexucabtagen autoleucel hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

Art und Methodik der Datenerhebung

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

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Bei einer Inzidenz von ca. 130 GKV-Patientinnen und Patienten pro Jahr ist voraussichtlich eine Rekrutierungszeit über ca. 2 Jahre erforderlich,, sofern nahezu

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

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Einschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten und Zuordnung zur jeweiligen Behandlungsgruppe (Brexucabtagen autoleucel bzw. Vergleichstherapie) für beide Gruppen: Zeitpunkt der Therapieentscheidung, nicht des Therapiebeginns, im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität