



IQWiG-Berichte – Nr. 1339

**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

Auftrag: A21-37
Version: 1.0
Stand: 27.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-37

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Wieseler, Beate
- Bender, Ralf
- Hausner, Elke
- Kaiser, Thomas
- Mikulić, Ulrike
- Skipka, Guido
- Waffenschmidt, Siw

Schlagwörter

Produktüberwachung nach Markteinführung, Register, Nutzenbewertung, Konzept, CAR-T Zell Therapie

Keywords

Product Surveillance – Postmarketing, Registries, Benefit Assessment, Concept, CAR-T cell therapy

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Informationsbeschaffung und -bewertung	4
4.2 Ausarbeitung des Konzepts	5
5 Ergebnisse	6
5.1 Studienlandschaft zu CAR-T-Zelltherapien für die Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B	6
5.1.1 Stand der Zulassung von CAR-T-Zelltherapien in Europa.....	6
5.1.2 Studien zu CAR-T-Zellprodukten.....	7
5.1.2.1 Studien zu Axicabtagen ciloleucel.....	8
5.1.2.2 Studien zu Tisagenlecleucel.....	12
5.1.2.3 Studien zu Lisocabtagen maraleucel.....	15
5.1.2.4 Studien zu Zamtocabtagen autoleucel.....	18
5.1.3 Zusammenfassung der Studienlandschaft zur CAR-T-Zell-Therapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B.....	20
5.2 Therapiealternativen zu CAR-T-Zelltherapien	20
5.3 Register für eine AbD zu CAR-T-Zelltherapien in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B	23
5.3.1 Bereits vorhandene Register als potenzielle Datenquelle für die AbD.....	23
5.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung zur Identifikation potenziell geeigneter Register.....	23
5.3.1.2 Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B.....	24
5.3.1.2.1 Verbund klinischer Krebsregister Deutschland.....	24
5.3.1.2.2 EBMT-Register.....	25
5.3.2 Studienindividuelle Datenerhebung als Option.....	26
5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung für mehrere Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse	27

5.4.1	Adaptive Plattform-Studien zur Untersuchung mehrerer Interventionen	27
5.4.2	Durchführung einer AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B als Plattform-Studie	31
5.4.2.1	Studienplanung	34
5.4.2.2	Studiendurchführung und Anpassungen im Studienverlauf	36
5.4.2.2.1	AbD für den ersten Wirkstoff einer Wirkstoffklasse	36
5.4.2.2.2	AbD für Folgewirkstoffe	37
5.4.3	AbD für die Wirkstoffklasse in einer neuen Indikation	37
6	Diskussion	38
6.1	Identifikation potenziell relevanter Wirkstoffe (CAR-T-Zellprodukte) und der jeweiligen Studienlandschaft	38
6.2	Entwicklungsprogramme für CAR-T-Zelltherapien bei DLBCL	40
6.3	Registerbasierte randomisierte Plattform-Studien als inhaltlich sinnvolle und weniger aufwendige Option für die AbD	40
6.4	Beschleunigung der evidenzbasierten Versorgung von Patientinnen und Patienten	41
7	Fazit	42
8	Literatur	44
Anhang A	Rückmeldung zum EBMT-Register	52
Anhang B	Rückmeldung zum Verbund der Klinischen Krebsregister Deutschland	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studien zu Axicabtagen ciloleucel im Studienregister clinicaltrials.gov.....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien zu Tisagenlecleucel im Studienregister clinicaltrials.gov.....	13
Tabelle 3: Charakterisierung der Studien zu Lisocabtagen maraleucel im Studienregister clinicaltrials.gov.....	16
Tabelle 4: Charakterisierung der Studien zu Zamtocabtagen autoleucel im Studienregister clinicaltrials.gov.....	19
Tabelle 5: Zeitpunkt der öffentlich verfügbaren Informationen zu CAR-T-Zellprodukten bei der EMA, im Studienregister clinicaltrials.gov sowie der Hauptergebnisse der (potenziell) pivotalen Studien.....	39

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Struktur einer adaptiven Plattform-Studie zur AbD mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse	xiii
Abbildung 2: Therapiealternativen bei B-Zell-Lymphomen	22
Abbildung 3: Struktur einer adaptiven Plattform-Studie zur AbD mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse	28
Abbildung 4: Plattform-Studie für die AbD von CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL (nach ≥ 2 systemischen Vortherapien)	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAR-T-Zellen	Chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA	European Medicines Agency
EnCEPP	European Network of Centres For Pharmacoepidimiology and Pharmacovigilance
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
PMBCL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom
PRIME	Priority Medicines
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach § 139 a, Absatz 3, SGB V mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertungen zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse beauftragt.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Erarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertungen zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse

Dafür sollen insbesondere folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden:

- Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung
 - Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein könnte, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte
 - Methodik der Datenerhebung
 - Auswertungen der Daten
- die Beurteilung des Konzeptes hinsichtlich seiner Eignung zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V insbesondere im Hinblick auf die Quantifizierung des Zusatznutzens

Beispielhaft soll für das Konzept der Marktzugang von CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung hämatoonkologischer Erkrankungen zugrunde gelegt werden. Hierbei sollen CAR-T-Zelltherapien in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit B-Zell-Lymphomen (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL], Primär mediastinales B-Zell-Lymphom [PMBCL], Follikuläres Lymphom Grad 3B [FL3B]) gegenüber bestehenden Therapiealternativen betrachtet werden. Dafür sollen relevante Wirkstoffklassen bzw. Therapieansätze identifiziert werden. Es soll die aktuelle Evidenzlage und Entwicklung von CAR-T-Zelltherapien unter Berücksichtigung von laufenden klinischen Studien berücksichtigt werden.

- die Beurteilung der Eignung bestehender Register als potenzielle Datenquelle (u. a. European-Society-for-Blood-and-Marrow-Transplantation[EBMT]-Register, Krebsregister)

Ergebnisse

Der vorliegende Bericht behandelt konzeptionelle Überlegungen zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a

SGB V. Im vorliegenden Rapid Report werden dabei die Besonderheiten betrachtet, die sich aus der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ergeben. Um bereits bei der Erarbeitung eines Konzepts generelle Fragen der Durchführbarkeit zu adressieren, wurde das Konzept beispielhaft anhand einer konkreten Fragestellung entwickelt (CAR-T-Zelltherapien bei B-Zell-Lymphomen). Das Konzept stellt jedoch keine Vorbereitung auf eine konkrete AbD zu CAR-T-Zelltherapien dar.

Studienlandschaft zu CAR-T-Zelltherapien für die Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B

Anhand einer Recherche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der EU-Kommission und der EMA sowie mittels Suche nach Studien mit CAR-T-Zelltherapien wurden, ausgehend vom aktuellen Stand der Zulassung, die kurz- bis mittelfristig potenziell möglichen Neuzulassungen von CAR-T-Zelltherapien in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B identifiziert. Dies umfasste auch potenzielle Zulassungserweiterungen für bereits zugelassene Wirkstoffe.

Stand der Zulassung von CAR-T-Zelltherapien in Europa

Zum Zeitpunkt der Auftragserteilung für das vorliegende Konzept waren 2 CAR-T-Zellprodukte für die Indikationen DLBCL, PMBCL oder FL3B zugelassen, in Deutschland verfügbar und auch bereits Gegenstand der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Axicabtagen ciloleucel: zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien
- Tisagenlecleucel: zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien

Durch die Suche nach Informationen zu laufenden oder potenziell geplanten Zulassungen einschließlich Erweiterung des Anwendungsgebiets der bereits zugelassenen CAR-T-Zellprodukte wurden folgende Informationen zu CAR-T-Zellprodukten identifiziert (Datum der letzten Suche: 11.04.2022):

- Lisocabtagen maraleucel: zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr systemischen Therapien (bis zum 25.04.2022 noch kein Marktzugang in Deutschland)
- Zamtocabtagen autoleucel: Aufnahme in das PRIME-Programm am 17.10.2019 für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Erstlinientherapie, die nicht für eine autologe Stammzelltherapie in Frage kommen; nicht in der Liste der laufenden Zulassungsverfahren enthalten
- Axicabtagen ciloleucel: Start eines Zulassungsverfahrens zur Erweiterung des Anwendungsgebiets für die 2. Therapielinie im Dezember 2021

- Tisagenlecleucel: keine abgeschlossenen oder laufenden Zulassungsverfahren zur Erweiterung des Anwendungsgebiets

Zusammenfassung der Studienlandschaft für CAR-T-Zellprodukte

Zur Studienlandschaft zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B sind zusammenfassend insbesondere folgende Punkte hervorzuheben:

- Zwar werden viele Studien zur CAR-T-Zelltherapie durchgeführt und in entsprechenden systematischen Übersichten und Horizon-Scanning-Berichten auch aufgeführt. Ein Großteil dieser Studien bezieht sich jedoch nicht auf kommerziell erhältliche, zugelassene bzw. sich im Zulassungsprozess befindliche CAR-T-Zellprodukte. Für einige Studien bleibt der Status mangels Aktualisierung der Informationen bis weit über das geplante Abschlussdatum hinaus unklar.
- Für die in Europa zugelassenen bzw. sich im Zulassungsprozess befindlichen CAR-T-Zellprodukte sind die auf die Zulassung ausgerichteten Studienprogramme einerseits sehr ähnlich: Für die Therapie ab der dritten Linie werden 1-armige Studien durchgeführt, für die Zweitlinientherapie randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) im Vergleich zu einer „Standardtherapie“. Andererseits unterscheiden sich die Studien hinsichtlich des Einschlusses der Indikationen PMBCL und FL3B mit entsprechenden Folgen für die (ggf. geplante) Zulassung.

Für die Planung einer AbD ist es sinnvoll und ausreichend, sich auf kommerziell erhältliche und zugelassene bzw. sich im Zulassungsprozess befindliche CAR-T-Zellprodukte zu beschränken. Für diese bestehen für die 3. Therapielinie insbesondere aufgrund der Durchführung nicht vergleichender Studien absehbar erhebliche Evidenzlücken im Hinblick auf Fragestellungen der Versorgung und der Nutzenbewertung. Für den Einsatz in der 2. Therapielinie werden Art und Umfang der Evidenzlücken von der Qualität und der Aussagekraft der Ergebnisse der jeweiligen RCTs abhängen und auf dieser Basis zu beurteilen sein. In jedem Fall fehlen jedoch für die 2. Therapielinie, wie auch für die 3. Therapielinie, Studien zum direkten Vergleich zwischen den verschiedenen CAR-T-Zellprodukten.

Therapiealternativen zu CAR-T-Zelltherapien

Für eine AbD mit dem Ziel, Daten für eine Nutzenbewertung zu generieren, müssen neben den zu untersuchenden neuen Arzneimitteln auch die verfügbaren Therapiealternativen betrachtet werden. Deshalb wurden für die Erstellung des Konzepts zur AbD für mehrere CAR-T-Zelltherapien bei B-Zell-Lymphom die grundsätzlich verfügbaren Therapiealternativen identifiziert.

Für die Planung einer AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikation DLBCL, PMBCL und FL3B sind zusammenfassend folgende Sachverhalte zu beachten:

- In jeder Therapielinie stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung.

- Die Therapieoptionen umfassen verschiedene (Immuno-)Chemotherapien und, abhängig von der Therapielinie, auch eine Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zelltherapie.
- Die Auswahl der jeweiligen Therapie erfolgt unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien. Die Auswahl der Vergleichstherapien beschränkt sich auf diejenigen Patientinnen bzw. Patienten, für die auch eine CAR-T-Zelltherapie prinzipiell infrage käme.
- Es handelt sich um ein dynamisches Therapiegebiet (z. B. Zulassung von Tafasitamab im August 2021, Studien zur potenziellen Erweiterung der CAR-T-Zelltherapie auf die 2. Therapielinie), sodass Erweiterungen der Therapieoptionen im Verlauf einer AbD zu erwarten und für diese potenziell relevant sind.

Register für eine AbD zu CAR-T-Zelltherapien in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B

Das Ziel einer AbD zu einem neuen Wirkstoff ist es, Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung des neuen Wirkstoffs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren. Mit diesen Daten sowie deren sachgerechter Auswertung sollen Evidenzlücken geschlossen und damit eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglicht werden. Regelhaft sind daher für eine AbD vergleichende Datenerhebungen zu patientenrelevanten Endpunkten erforderlich. Neben der studienindividuellen Datenerhebung stellen insbesondere Register potenziell eine geeignete Datenquelle für eine AbD dar. 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.

Für die vorliegende Konzepterstellung wurden deshalb Register identifiziert, die unter Einschluss deutscher Zentren Daten zur CAR-T-Zelltherapie bei DLBCL, PMBCL oder FL3B erheben. Neben den beiden im Vorfeld der Konzepterstellung identifizierten Registern, dem Verbund der Klinischen Krebsregister Deutschland sowie dem EBMT-Register, wurden keine weiteren potenziell relevanten Register identifiziert. Die Registerbetreiber bzw. Kontaktpersonen der beiden Register wurden mittels Fragebogen um die Übermittlung weiterführenden Informationen zu den Registern gebeten.

Verbund der Klinischen Krebsregister Deutschland

Der Verbund der Klinischen Krebsregister ist insbesondere aufgrund des eingeschränkten, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, der fehlenden Daten zu patientenberichteten Endpunkten sowie aufgrund der länderspezifischen Melde- und Erhebungszeitpunkte derzeit keine geeignete Datenplattform für eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B. Es wären umfangreiche Anpassungen erforderlich, die allerdings durch die gesetzliche Bindung an den Basisdatensatz, aber auch durch die länderspezifischen Unterschiede in Datenerhebung und -qualität, nicht ohne weiteres mittelfristig umsetzbar erscheinen. Perspektivisch könnte jedoch durch das Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten und dort insbesondere durch die Forschungsplattform („Stufe 2“) zukünftig

erreicht werden, dass der Verbund der Klinischen Krebsregister als Primärregister für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a SGB V genutzt werden kann.

EBMT-Register

Das EBMT-Register ist kein Indikationsregister, sondern ein Prozedurenregister. Es umfasst Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation oder eine Zelltherapie erhalten haben, und somit Patientinnen und Patienten verschiedener Erkrankungen einschließlich DLBCL, PMBCL und FL3B. Das EBMT-Register enthält keine Daten zu Patientinnen und Patienten, die weder eine Stammzelltransplantation noch eine Zelltherapie erhalten haben, also keine Daten zu den weiteren Therapieoptionen in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B. Andere Therapieoptionen, z. B. die Immunchemotherapie, haben jedoch einen hohen Stellenwert in diesen Indikationen. Das EBMT-Register eignet sich aufgrund fehlender Daten zu den anderen relevanten Therapieoptionen demnach derzeit nicht als Datenquelle für die AbD.

Eine entsprechende Erweiterung um Daten zu den anderen Therapieoptionen wäre nicht nur mit einer prinzipiell machbaren technischen Änderung verbunden (Erweiterung des Datensatzes), sondern insbesondere mit einer erheblichen organisatorischen Änderung. Denn die Erfassung von Daten zur Vergleichstherapie wäre nach Auskunft der Registerbetreiber mit einer Erweiterung der erfassenden Zentren und Versorgungsebenen verbunden. Für das EBMT-Register, das von den transplantierenden Zentren gegründet wurde und betrieben wird, stellt eine solche Erweiterung eine grundlegende organisatorische Änderung dar, die mittelfristig unrealistisch erscheint.

Zusammenfassende Einschätzung zur Eignung der vorhandenen Register für eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie

Die Register, in denen derzeit für die Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B Daten in deutschen Zentren zur CAR-T-Zelltherapie erhoben werden, eignen sich nicht ohne grundlegende Anpassungen für eine AbD in diesen Indikationen. Potenziell stellt daher eine studienindividuelle Datenerhebung eine Option für die Durchführung einer solchen AbD dar. Für die vorliegende Fragestellung einer AbD im Falle des Marktzugangs mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe wäre dabei zu gewährleisten, dass unter „studienindividuell“ nicht eine einzelne Studie zu einem CAR-T-Zellprodukt verstanden wird, sondern die notwendige Plattform-Studie als Ganzes. Als Datenquelle für eine Plattform-Studie müsste diese studienindividuelle Datenerhebung langfristig angelegt werden, um neue Therapieoptionen sinnvoll integrieren zu können.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung für mehrere Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse

Für die Untersuchung mehrerer Interventionen wurde in den vergangenen Jahren das Konzept der Plattform-Studie weiterentwickelt. Dieser Studientyp ermöglicht die gleichzeitige Prüfung verschiedener Interventionen im Vergleich zu einer gemeinsamen Kontrollgruppe. Darüber hinaus kann eine Plattform-Studie mit adaptivem Design durchgeführt werden. Für die AbD

mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse sind die folgenden adaptiven Elemente von besonderer Bedeutung:

- Einführung weiterer Interventionsarme im zeitlichen Verlauf
Über diese Anpassung des Studiendesigns können zusätzlich auf den Markt kommende Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse in eine laufende Plattform-Studie aufgenommen werden.
- kontrollierte Beendigung der Datenerhebung in einzelnen Studienarmen
Dieser Schritt ermöglicht den Abschluss der Datenerhebung für einen Wirkstoff, wenn ausreichend Daten für eine Nutzenbewertung zur Verfügung stehen.
- Änderung der Kontrollgruppe (der Vergleichstherapie)
Eine Änderung der Kontrollgruppe wird notwendig, wenn eine Anpassung der zVT erforderlich ist. Eine mögliche Fallkonstellation ist hier die Festlegung einer hinreichend untersuchten Intervention aus der AbD als neue zVT.

Die folgende Abbildung stellt die grundsätzliche Struktur einer adaptiven Plattform-Studie dar. Die Zuweisung der Patientinnen und Patienten zu den Studienarmen kann randomisiert oder nicht randomisiert erfolgen.

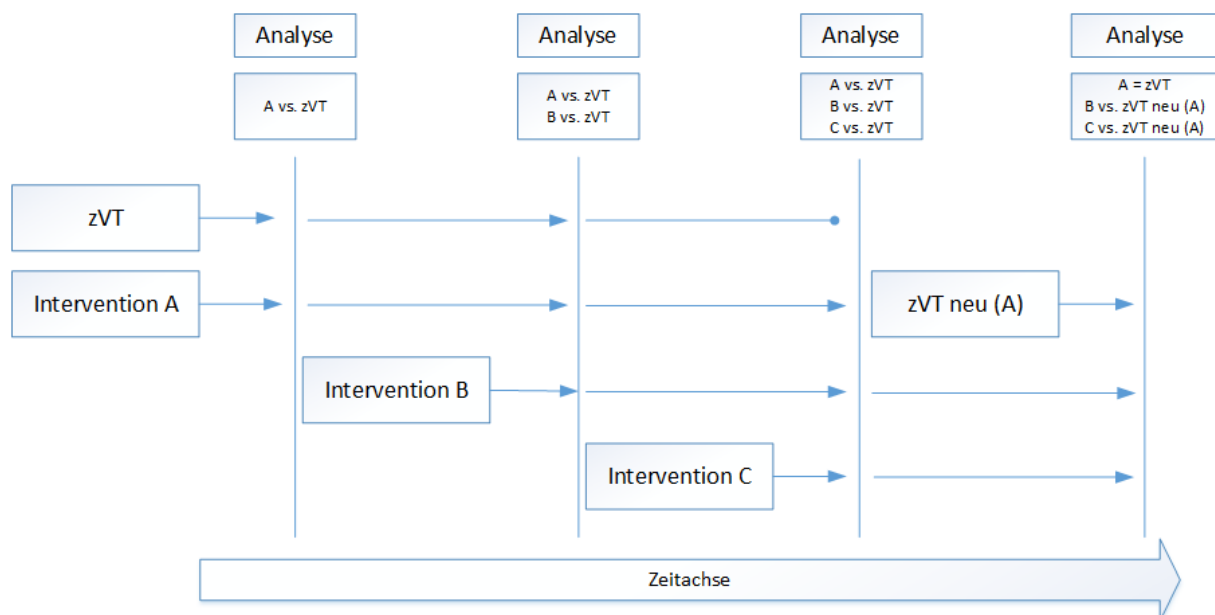


Abbildung 1: Struktur einer adaptiven Plattform-Studie zur AbD mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse

Diese Plattform-Studie kann weiterlaufen, bis für alle zu erwartenden Wirkstoffe dieser Wirkstoffklasse ausreichend Daten für eine Nutzenbewertung gesammelt wurden. Potenziell ist eine (ggf. angepasste) Weiterführung der Plattform für neue Wirkstoffklassen in der untersuchten Indikation sinnvoll. Ein solches Vorgehen würde die kontinuierliche Generierung von Evidenz innerhalb eines Anwendungsgebiets sicherstellen.

In der Studiendurchführung weisen Plattform-Studien folgende Besonderheiten auf:

- ein Master-Protokoll als Instrument der Studienplanung

Für die Dokumentation der Planung einer Plattform-Studie wird ein modularer Aufbau des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans (SAP) empfohlen. Ein Master-Protokoll beschreibt die generellen, interventions-unabhängigen Komponenten der Studie. Interventionsspezifische Aspekte der Studienplanung werden in Protokoll-Appendizes für die einzelnen Interventionen festgeschrieben.

- Nutzung einer bestehenden Infrastruktur für die neuen Studienarme

Die Etablierung einer Plattform-Studie mit Master-Protokoll bedeutet, dass eine Studieninfrastruktur einschließlich einer Studienleitung und eines Netzwerks von Studienzentren aufgebaut wird. Diese Infrastruktur sollte von Anfang an so ausgestaltet werden, dass neue Studienarme mit geringem Aufwand eingeführt werden können. Damit verringert sich auch die Zeit von der Entscheidung für eine Datenerhebung für eine neue Intervention und dem Studienbeginn für diese Intervention und letztendlich bis zur Verfügbarkeit von Daten für die Nutzenbewertung.

Anwendung des Konzepts auf CAR-T-Zelltherapien bei DLBCL in der 3. Therapielinie

Das Konzept einer Plattform-Studie für die Untersuchung mehrere Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse wurde auf die AbD von CAR-T-Zelltherapien bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Vortherapien übertragen. Dabei erfolgte die konzeptionelle Darstellung am Beispiel der bereits zugelassenen CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel. Darüber hinaus wurde der in der Entwicklung befindliche Wirkstoff Zamtocabtagen berücksichtigt. Die Anwendung des Konzepts auf die genannten Wirkstoffe zeigt die grundsätzliche Eignung für eine konkrete Fragestellung.

Fazit

Die Situation des Marktzugangs mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse für eine gegebene Indikation stellt für die Planung und Durchführung von AbD mit dem Ziel der Nutzenbewertung dieser Wirkstoffe eine besondere Herausforderung dar. Dieser Herausforderung kann mit folgenden Maßnahmen begegnet werden:

- Die AbD mehrerer Wirkstoffe sollte als adaptive Plattform-Studie durchgeführt werden. Dieses Studiendesign erlaubt die sukzessive Einführung der neuen Wirkstoffe als Studienarme in die Datenerhebung. Dabei kann die Datenerhebung der einzelnen Wirkstoffe eine gemeinsame Kontrollgruppe (zVT) nutzen. Das Design erlaubt auch die kontrollierte Beendigung von Studienarmen, z. B. wenn ausreichend Daten für eine Nutzenbewertung verfügbar sind. Darüber hinaus kann die gemeinsame Kontrollgruppe der Studie angepasst werden, z. B. wenn sich die zVT ändert.
- Für die Planung einer solchen Studie wird ein wirkstoffübergreifendes Masterprotokoll mit wirkstoff-spezifischen Protokollappendizes eingesetzt. Dadurch wird eine konsistente Studienplanung über die verschiedenen Vergleiche hinweg erreicht. Die Komponenten des Protokolls sowie die statistischen Analysepläne sollten jeweils nach Fertigstellung veröffentlicht werden. Diese Transparenz informiert alle beteiligten Parteien über den gesamten Verlauf der Studie und ermöglicht eine vorausschauende Studienplanung für noch ausstehende Wirkstoffe.
- Für die Identifikation potenziell relevanter Wirkstoffe für eine solche Datenerhebung ist es sinnvoll und ausreichend, auf öffentlich zugängliche Unterlagen der europäischen Zulassungsbehörde EMA und Studienregistereinträge in einem umfassenden Studienregister (clinicaltrials.gov) zurückzugreifen. Anhand publizierter systematischer Übersichten oder Horizon-Scanning-Berichte ist hingegen keine sinnvolle Planung möglich, insbesondere weil diese Dokumente nicht vollständig, nicht ausreichend detailliert und nicht aktuell genug sind.
- Eine Datenerhebung zum Zwecke einer Nutzenbewertung müssen neben den zu untersuchenden neuen Arzneimitteln auch die verfügbaren Therapiealternativen betrachtet werden. Auch eine Datenerhebung mit versorgungsnahen Daten muss daher entsprechend umfassend sein und darf sich nicht allein auf die neuen Wirkstoffe beschränken, die Anlass für die Durchführung einer AbD sind.
- Für eine zeitnahe Durchführung einer Plattform-Studie kommt idealerweise eine bereits stehende Dateninfrastruktur in Frage, die die notwendigen Daten in ausreichender Qualität erhebt, z. B. ein umfassendes Indikationsregister. Steht eine solche Datenstruktur nicht zur Verfügung, stellt eine studienindividuelle Datenerhebung eine Option für die Durchführung einer AbD dar. Als Datenquelle für eine Plattform-Studie müsste diese studienindividuelle Datenerhebung langfristig und offen angelegt werden, um neue Therapieoptionen sinnvoll integrieren zu können.

Aus der beispielhaften Planung einer Datenerhebung zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B ergeben sich insbesondere folgende spezifische Feststellungen:

- Für die in Europa zugelassenen bzw. sich im Zulassungsprozess befindlichen CAR-T-Zellprodukte sind die auf die Zulassung ausgerichteten Studienprogramme einerseits sehr ähnlich: Für die Therapie ab der dritten Linie werden 1-armige Studien durchgeführt, für die Zweitlinientherapie randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) im Vergleich zu einer „Standardtherapie“. Andererseits unterscheiden sich die Studien hinsichtlich des Einschlusses der Indikationen PMBCL und FL3B.
- Für die 3. Therapielinie bestehen insbesondere aufgrund der Durchführung nicht vergleichender Studien absehbar erhebliche Evidenzlücken im Hinblick auf Fragestellungen der Versorgung und der Nutzenbewertung. Für den Einsatz in der 2. Therapielinie hängen Art und Umfang der Evidenzlücken von der Qualität und dem Ergebnis der jeweiligen RCTs ab. In jedem Fall fehlen jedoch für die 2. Therapielinie, wie auch für die 3. Therapielinie, Studien zum direkten Vergleich zwischen den verschiedenen CAR-T-Zellprodukten.
- Die Therapieoptionen umfassen verschiedene (Immuno-)Chemotherapien und, abhängig von der Therapielinie, auch eine Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zelltherapie. Die Auswahl der jeweiligen Therapie erfolgt unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien und beschränkt sich auf diejenigen Patientinnen bzw. Patienten, für die auch eine CAR-T-Zelltherapie prinzipiell infrage käme. Es handelt sich um ein dynamisches Therapiegebiet (z. B. Zulassung von Tafasitamab im August 2021, Studien zur potenziellen Erweiterung der CAR-T-Zelltherapie auf die 2. Therapielinie), sodass Erweiterungen der Therapieoptionen im Verlauf einer AbD zu erwarten und für diese potenziell relevant sind.
- Weder das EBMT-Register noch der Verbund der Klinischen Krebsregister in Deutschland eignen sich derzeit ohne grundlegende Anpassungen für eine AbD in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B.
- Grundsätzlich lässt sich das Konzept der Plattform-Studie auf eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie in der Indikation DLBCL übertragen.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach § 139 a, Absatz 3, SGB V mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertungen zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse beauftragt.

2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Erarbeitung eines Konzepts zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertungen zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse

Dafür sollen insbesondere folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden:

- Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung
 - Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein könnte, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte
 - Methodik der Datenerhebung
 - Auswertungen der Daten
- die Beurteilung des Konzepts hinsichtlich seiner Eignung zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V insbesondere im Hinblick auf die Quantifizierung des Zusatznutzens

Beispielhaft soll für das Konzept der Marktzugang von CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung hämatoonkologischer Erkrankungen zugrunde gelegt werden. Hierbei sollen CAR-T-Zelltherapien in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit B-Zell-Lymphomen (DLBCL, PMBCL, FL3B) gegenüber bestehenden Therapiealternativen betrachtet werden. Dafür sollen relevante Wirkstoffklassen bzw. Therapieansätze identifiziert werden. Es soll die aktuelle Evidenzlage und Entwicklung von CAR-T-Zelltherapien unter Berücksichtigung von laufenden klinischen Studien berücksichtigt werden.

- die Beurteilung der Eignung bestehender Register als potenzielle Datenquelle (u. a. European-Society-for-Blood-and-Marrow-Transplantation[EBMT]-Register, Krebsregister)

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertungen zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse beauftragt.

Die Bearbeitung der Fragestellung wurde auf Basis einer Projektskizze vorgenommen und in einem Rapid Report dokumentiert. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen nach Übermittlung auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Der vorliegende Auftrag umfasst die konzeptionelle Erarbeitung von Vorschlägen zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse. Die konzeptionelle Arbeit wurde durch eine Informationsbeschaffung und -bewertung unterstützt.

4.1 Informationsbeschaffung und -bewertung

Die Erarbeitung des Konzepts wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Informationen über Neuzulassungen, laufende Zulassungsverfahren sowie Beratungen zur Zulassung für CAR-T-Zelltherapien

Für den Stand der Zulassung sowie zur Identifikation potenziell ausstehender Neuzulassungen einschließlich der Erweiterung des Anwendungsgebiets bereits zugelassener CAR-T-Zellprodukte wurde auf öffentlich zugängliche Informationen auf den Websites der EU-Kommission bzw. der EMA zurückgegriffen. Insbesondere wurden folgende Quellen herangezogen:

- Liste der Zulassungsentscheidungen durch die EU-Kommission [1]
- Ergebnisse der Sitzungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [2]
- Liste der Wirkstoffe, die sich im Zulassungsverfahren der EMA befinden [3]
- Liste der Beratungen im Rahmen des Priority-Medicines(PRIME)-Programms der EMA [4]

Empirische Information zur Studienlandschaft zu CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Lymphomen (DLBCL, PMBCL, FL3B)

Um einen Überblick über die Studienlandschaft zu gewinnen, wurde eine orientierende Recherche in PubMed nach Systematischen Reviews und Berichte zum Horizon Scanning zu CAR-T-Zelltherapien durchgeführt. Dokumente zum Horizon Scanning wurden zudem auch mittels Internetsuche erfasst. Wo notwendig, wurde die Information zu Studien mit den CAR-T-Zelltherapien durch Suche in Studienregistern ergänzt.

Die Studien wurden, soweit für die Erarbeitung des Konzepts erforderlich, charakterisiert und analysiert. Dabei wurden insbesondere Aspekte bewertet, die für eine Evidenzgenerierung mit versorgungsnahen Daten relevant sind. Dazu gehört auch eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.

Identifizierung von bestehenden Therapiealternativen zu CAR-T-Zellen

Therapiealternativen zur Behandlung von B-Zell-Lymphomen wurden aus Leitlinien identifiziert. Darüber hinaus wurden öffentlich verfügbare Unterlagen des G-BA zu Verfahren mit CAR-T-Zellen berücksichtigt.

Recherche nach Informationen zu bestehenden relevanten Registern

- Suche in Übersichten von Registern: European Network of Centres For Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP), Orphanet
- Abfrage von Informationen zu den identifizierten Registern von den Registerbetreibern per Fragebogen und ggf. Interviews mit Experten zu bestehenden relevanten Registern
- Einschlusskriterien: Register dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Lymphomen; Register enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland

Unabhängig von dem Ergebnis der Suche nach relevanten Registern wurden die klinischen Krebsregister in Deutschland nach § 65c SGB V sowie das EBMT-Register (<https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>) als potenziell relevante Register berücksichtigt.

Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung in den so ermittelten Registern

Die Eignung der potenziell relevanten Register für die Durchführung von Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wurde beurteilt.

Basis der Beurteilung waren die im Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [5]) genannten Kriterien.

Orientierende Recherche zu weiteren methodischen Aspekten

Für wissenschaftliche Fragestellungen, die sich als Teil der konzeptionellen Arbeit ergeben (z. B. zu methodischen Ansätzen für adaptive Studiendesigns), wurde eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt, um das zu erarbeitende Konzept durch den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu unterstützen.

4.2 Ausarbeitung des Konzepts

Die Struktur des Rapid Reports und die Inhalte zur Beschreibung eines Konzepts zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse wurden im Verlauf der Projektbearbeitung entwickelt.

5 Ergebnisse

Der vorliegende Bericht behandelt konzeptionelle Überlegungen zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Im vorliegenden Rapid Report werden dabei die Besonderheiten betrachtet, die sich aus der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ergeben. Allgemeine Anforderung an die Erhebung und Auswertung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden bereits im Rapid Report A19-43 beschrieben [5].

Um bereits bei der Erarbeitung eines Konzepts generelle Fragen der Durchführbarkeit zu adressieren, wurde das Konzept beispielhaft anhand einer konkreten Fragestellung entwickelt (CAR-T-Zelltherapien bei B-Zell-Lymphomen). Das Konzept stellt jedoch keine Vorbereitung auf eine konkrete AbD zu CAR-T-Zelltherapien dar.

Die folgenden Abschnitte 5.1 bis 5.3 beschreiben zunächst relevante Komponenten der Beispielfragestellung. Diese umfassen die Studienlandschaft zu CAR-T-Zelltherapien, die derzeit verfügbaren Therapieoptionen sowie mögliche Datenquellen (Register) für eine AbD, jeweils bezogen auf die Beispielindikationen DLBCL, PMBCL und FL3B. Anschließend wird in Abschnitt 5.4 das Konzept unter Berücksichtigung der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse dargestellt.

5.1 Studienlandschaft zu CAR-T-Zelltherapien für die Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B

Das Konzept für AbD bei Marktzugang mehrere Arzneimittel einer Wirkstoffklasse sollte am Beispiel der CAR-T-Zelltherapien in der Hämatonkologie für die Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B erarbeitet werden.

Anhand einer Recherche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der EU-Kommission und der EMA sowie mittels Suche nach Studien mit CAR-T-Zelltherapien wurden, ausgehend vom aktuellen Stand der Zulassung, die kurz- bis mittelfristig potenziell möglichen Neuzulassungen von CAR-T-Zelltherapien in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B identifiziert. Dies umfasste auch potenzielle Zulassungserweiterungen für bereits zugelassene Wirkstoffe.

Die nachfolgenden Betrachtungen beziehen sich auf CAR-T-Zellprodukte, die im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens bei der European Medicines Agency (EMA) zentral zugelassen wurden oder werden. Etwaige nicht kommerzielle, nicht zentral zugelassene, dezentral angefertigte CAR-T-Zelltherapien werden nicht betrachtet.

5.1.1 Stand der Zulassung von CAR-T-Zelltherapien in Europa

Zum Zeitpunkt der Auftragserteilung für das vorliegende Konzept waren 2 CAR-T-Zellprodukte für die Indikationen DLBCL, PMBCL oder FL3B zugelassen, in Deutschland verfügbar und auch bereits Gegenstand der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Axicabtagen ciloleucel: zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien [6]
- Tisagenlecleucel: zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien [7]

Durch die Suche nach Informationen zu laufenden oder potenziell geplanten Zulassungen einschließlich Erweiterung des Anwendungsgebiets der bereits zugelassenen CAR-T-Zellprodukte wurden folgende Informationen zu CAR-T-Zellprodukten identifiziert (Datum der letzten Suche: 11.04.2022 [1-4]):

- Lisocabtagen maraleucel: zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr systemischen Therapien [8]
- Zamtocabtagen autoleucel (MB-CART2019.1): Aufnahme in das PRIME-Programm am 17.10.2019 für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Erstlinientherapie, die nicht für eine autologe Stammzelltherapie in Frage kommen; nicht in der Liste der laufenden Zulassungsverfahren enthalten
- Axicabtagen ciloleucel: Start eines Zulassungsverfahrens zur Erweiterung des Anwendungsgebiets für die 2. Therapielinie im Dezember 2021 [9]
- Tisagenlecleucel: keine abgeschlossenen oder laufenden Zulassungsverfahren zur Erweiterung des Anwendungsgebiets

5.1.2 Studien zu CAR-T-Zellprodukten

Durch die orientierende Recherche nach systematischen Übersichten Horizon Scanning Berichten wurden 10 Übersichtsarbeiten zu CAR-T-Zelltherapien in den Indikationen DLBCL, PMBCL oder FL3B identifiziert [10-19]. Die Übersichtsarbeiten decken zusammenfassend einen Suchzeitraum in Studienregistern bis einschließlich Dezember 2020 ab.

Da die Informationen zu den einzelnen Studien in den 10 Übersichtsdokumenten jeweils nicht ausreichend detailliert waren, sowie zur Aktualisierung der Informationen, wurden zu den identifizierten Studien zusätzlich die Studienregistereinträge aus dem Studienregister clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>) herangezogen. Nur vereinzelt wurde in den Übersichtsdokumenten auf Studien ohne Studienregistereintrag in clinicaltrials.gov verwiesen, diese wurden nicht weiter betrachtet.

Bei der Betrachtung der Studienregistereinträge wurde deutlich, dass ein Großteil der in den Übersichtsarbeiten genannten Studien für das vorliegende Konzept nicht relevant ist, da es sich z. B. um Studien in anderen Indikationen handelte, die Studien vor Abschluss der Rekrutierung

abgebrochen wurden oder der Status der Studien als „unknown“ angegeben wird, da der Studienregistereintrag nicht gepflegt wurde. Auffällig war in diesem Zusammenhang, dass diese irrelevanten Studien oft in China, zumeist monozentrisch, mit jeweils separaten CAR-T-Zellprodukten und häufig mit geringen Probandenzahlen durchgeführt wurde. Aus der ersten einschätzenden Betrachtung der Studienlandschaft ergab sich daher, dass für die Zwecke des vorliegenden Konzepts eine Darstellung der Studienlandschaft zu denjenigen CAR-T-Zellprodukten ausreichend ist, bei denen eine Zulassung in Europa erteilt oder beantragt wurde (Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel), oder bei denen ein Kontakt mit der EMA über das PRIME-Programm erfolgte (Zamtocabtagen autoleucel). Für diese CAR-T-Zell-Produkte wurde im Studienregister clinicaltrials.gov schließlich orientierend geprüft, ob weitere relevante Studien dort registriert sind, die nicht in den 10 Übersichtsarbeiten aufgeführt wurden.

In den nachfolgenden Abschnitten werden zu den genannten 4 CAR-T-Zellprodukten identifizierten Studien beschrieben, jeweils basierend auf den im Studienregister clinicaltrials.gov vorliegenden Informationen. Die Darstellung beschränkt sich auf Studien, die mindestens 10 Patientinnen bzw. Patienten in den Indikationen DLBCL, PMBCL oder FL3B eingeschlossen haben, sofern dies anhand der Studienregistereinträge beurteilbar war.

5.1.2.1 Studien zu Axicabtagen ciloleucel

Tabelle 1 zeigt die Studien, die zu Axicabtagen ciloleucel identifiziert wurden.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studien zu Axicabtagen ciloleucel im Studienregister clinicaltrials.gov (mehrseitige Tabelle)

Studie NCT-Nummer Bezeichnung Zitat	Sponsor	Probanden- einschluss	Therapielinie	Studiendesign Anzahl Probanden (N, ggf. geplant)	Studienstart Primäres Studienende (ggf. geplant)	Art und Ort der Durchführung	Studienstatus
NCT02348216 ZUMA-1 [20]	Kite, A Gilead Company	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: nein	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Axicabtagen ciloleucel N = 307	04/2015 09/2020	multizentrisch USA, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Niederlande	aktiv, nicht mehr rekrutierend
NCT02926833 ZUMA-6 [21]	Kite, A Gilead Company	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: nein	ab 2. Therapielinie	1-armige Studie zu Axicabtagen ciloleucel in Kombination mit Atezolizumab N = 37	09/2016 02/2019	multizentrisch USA	aktiv, nicht mehr rekrutierend
NCT03391466 ZUMA-7 [22]	Kite, A Gilead Company	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: nein	2. Therapielinie	RCT zu Axicabtagen ciloleucel im Vergleich zur „Standardtherapie“ N = 359	01/2018 01/2023	multizentrisch USA, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien	aktiv, nicht mehr rekrutierend
NCT03704298 ZUMA-11 [23]	Kite, A Gilead Company	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: nein	ab 2. Therapielinie	1-armige Studie zu Axicabtagen ciloleucel in Kombination mit Utomilumab N = 15	11/2018 05/2021	multizentrisch USA	aktiv, nicht mehr rekrutierend
NCT04150913 19-348 [24]	Marcela V. Maus	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: nein	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Axicabtagen ciloleucel in Kombination mit Anakinra N = 20	10/2020 11/2023	multizentrisch USA	rekrutierend

Tabelle 1: Charakterisierung der Studien zu Axicabtagen ciloleucel im Studienregister clinicaltrials.gov (mehrsseitige Tabelle)

Studie NCT-Nummer Bezeichnung Zitat	Sponsor	Probanden- einschluss	Therapielinie	Studiendesign Anzahl Probanden (N, ggf. geplant)	Studienstart Primäres Studienende (ggf. geplant)	Art und Ort der Durchführung	Studienstatus
NCT04205838 19-000604 [25]	Jonsson Comprehensive Cancer Center	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: nein	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Axicabtagen ciloleucel in Kombination mit Anakinra N = 36	03/2020 12/2022	monozentrisch USA	ausgesetzt (Finan- zierung)
NCT04257578 RG1006269 [26]	University of Washington	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: nein	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Axicabtagen ciloleucel in Kombination mit Acalabrutinib N = 40	12/2020 03/2024	monozentrisch USA	rekrutierend
NCT04319237 MCC-20372 [27]	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: nein	keine Beschränkung	Beobachtungsstudie zu Axicabtagen ciloleucel N = 60	03/2020 06/2022	monozentrisch USA	rekrutierend
NCT04432506 2019-1051 [28]	M.D. Anderson Cancer Center	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: nein	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Axicabtagen ciloleucel in Kombination mit Anakinra N = 20	07/2020 01/2025	monozentrisch USA	rekrutierend
NCT04531046 ALYCANTE [29]	The Lymphoma Academic Research Organisation	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: ja	2. Therapielinie	1-armige Studie zu Axicabtagen ciloleucel N = 40	03/2021 05/2022	multizentrisch Belgien, Frankreich	rekrutierend
NCT05108805 VICC CTT 2109 [30]	Vanderbilt-Ingram Cancer Center	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: nein	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Axicabtagen ciloleucel in Kombination mit telemedizinischer Betreuung N = 20	12/2021 12/2023	monozentrisch USA	rekrutierend
DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; NCT: National Clinical Trial; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Zu Axicabtagen ciloleucel wurden insgesamt 11 Studien identifiziert [20-30]. Diese Studien können wie folgt klassifiziert werden:

- 1 der 11 Studien ist die Zulassungsstudie ZUMA-1, die Gegenstand der frühen Nutzenbewertung von Axicabtagen ciloleucel war [6,20].
- In 6 Studien wird eine Kombination von Axicabtagen ciloleucel mit einem Immuntherapeutikum untersucht [21,23-26,28]. Je nach kombiniertem Immuntherapeutikum ist es das Ziel der Kombinationstherapie, das Risiko für eine schwerwiegende Nebenwirkung der CAR-T-Zelltherapie zu reduzieren, oder die Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie zu erhöhen.
- 2 Studien sind jeweils monozentrische, Investigator-initiierte Studien aus den USA.
 - In der einen Studie (MCC-20372 [27]) werden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in dem Zentrum (Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida) mit Axicabtagen ciloleucel behandelt wurden. Ziel dieser Beobachtungsstudie ist die Erhebung neurokognitiver und patientenberichteter Endpunkte.
 - In der anderen Studie (VICC CTT 2109 [30]) soll untersucht werden, ob eine CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen ciloleucel auch ambulant mit telemedizinischer Unterstützung durch das Zentrum (Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, Tennessee) durchgeführt werden kann.
- In den 2 verbleibenden Studien wird die Anwendung von Axicabtagen ciloleucel ab der 2. Therapielinie untersucht.
 - Eine der beiden Studien (ALYCANTE [29]) ist eine Investigator-initiierte, 1-armige Studie, die multizentrisch in Belgien und Frankreich durchgeführt wird. Die Rekrutierung ist noch nicht abgeschlossen, es sollen 40 Patientinnen bzw. Probanden eingeschlossen werden.
 - Die andere Studie (ZUMA-7 [22]) ist eine vom pU gesponserte RCT, die multizentrisch in Nordamerika, Europa (inkl. Deutschland) und Australien durchgeführt wird. In der Studie ZUMA-7 wird Axicabtagen ciloleucel mit einer „Standardtherapie“ verglichen, und zwar bei verschiedenen B-Zell-Lymphom-Typen einschließlich DLBCL. Sie ist mit insgesamt 359 eingeschlossenen Patientinnen bzw. Patienten nicht nur die einzige RCT, sondern auch die größte Einzelstudie zu Axicabtagen autoleucel.

In allen 11 Studien werden Patientinnen bzw. Patienten mit DLBCL eingeschlossen, in 7 Studien auch solche mit PMBCL. Nur in 1 Studie (ALYCANTE) werden explizit auch Patientinnen bzw. Patienten mit FL3B eingeschlossen, für die Axicabtagen autoleucel derzeit nicht zugelassen ist.

Für das vorliegende Konzept einer AbD ist insbesondere die Studie ZUMA-7 relevant, in der Axicabtagen ciloleucel in der Zweitlinientherapie mit einer „Standardtherapie“ im Rahmen

einer RCT verglichen wird. Zur Studie ZUMA-7 wurden kürzlich Ergebnisse einer Zwischenanalyse publiziert [31] und ein europäisches Zulassungsverfahren gestartet [9]. Es ist daher möglich, dass auf Basis dieser Studie eine entsprechende Erweiterung des Anwendungsgebiets von Axicabtagen ciloleucel beantragt wird.

5.1.2.2 Studien zu Tisagenlecleucel

Tabelle 2 zeigt die Studien, die zu Tisagenlecleucel identifiziert wurden.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien zu Tisagenlecleucel im Studienregister clinicaltrials.gov (mehreseitige Tabelle)

Studie NCT-Nummer Bezeichnung	Sponsor	Probanden- einschluss	Therapielinie	Studiendesign Anzahl Probanden (N, ggf. geplant)	Studienstart Primäres Studienende (ggf. geplant)	Art und Ort der Durchführung	Studienstatus
NCT02030834 UPCC 13413 [32]	University of Pennsylvania	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: ja	ab 2. Therapielinie	Studie mit mehreren Studienarmen zu Tisagenlecleucel N = 63	02/2014 09/2019	monozentrisch USA	abgeschlossen
NCT02445248 JULIET [33]	Novartis Pharmaceuticals	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: nein	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Tisagenlecleucel N = 115	07/2015 02/2023	multizentrisch USA, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen	aktiv, nicht mehr rekrutierend
NCT03570892 BELINDA [34]	Novartis Pharmaceuticals	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: ja	2. Therapielinie	RCT zu Tisagenlecleucel im Vergleich zur „Standardtherapie“ N = 355	05/2019 10/2026	multizentrisch USA, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, China, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen, Singapur, Spanien, Schweiz, Taiwan, Großbritannien	rekrutierend
NCT03610724 BIANCA [35]	Novartis Pharmaceuticals	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: nein	ab 2. Therapielinie	1-armige Studie zu Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Alter \leq 25 Jahre) N = 33	02/2019 07/2021	multizentrisch USA, Australien, Österreich, Kanada, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen, Spanien, Großbritannien	aktiv, nicht mehr rekrutierend

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien zu Tisagenlecleucel im Studienregister clinicaltrials.gov (mehreseitige Tabelle)

Studie NCT-Nummer Bezeichnung	Sponsor	Probanden- einschluss	Therapielinie	Studiendesign Anzahl Probanden (N, ggf. geplant)	Studienstart Primäres Studienende (ggf. geplant)	Art und Ort der Durchführung	Studienstatus
NCT03630159 PORTIA [36]	Novartis Pharmaceuticals	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: nein	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Tisagenlecleucel in Kombination mit Pembrolizumab N = 12	10/2018 07/2021	multizentrisch USA, Österreich, Kanada	abgeschlossen
NCT04161118 TIGER-CTL019 [37]	University of Cologne	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: ja	2. Therapielinie	1-armige Studie zu Tisagenlecleucel bei älteren Patientinnen und Patienten (60–80 Jahre) N = 30	05/2021 06/2024	multizentrisch Deutschland	aktiv, nicht mehr rekrutierend
NCT04890236 DEEP T CELLS [38]	Emory University	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: nein	ab 2. Therapielinie	1-armige Studie zu Tisagenlecleucel in Kombination mit Duvelisib N = 20	01/2022 08/2024	multizentrisch USA	rekrutierend
DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; NCT: National Clinical Trial; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Zu Tisagenlecleucel wurden insgesamt 7 Studien identifiziert [32-38]. Diese Studien können wie folgt klassifiziert werden:

- 2 der 7 Studien waren Gegenstand der frühen Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel [7,39] (Zulassungsstudie JULIET [33] und Studie UPCC 13413 [32]).
- In 2 Studien wird eine Kombination von Tisagenlecleucel mit einem Immuntherapeutikum untersucht [36,38]. Ziel dieser Studien ist es, durch die Kombinationstherapie die Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie zu erhöhen.
- In den 3 verbleibenden Studien wird die Anwendung von Tisagenlecleucel ab der 2. Therapielinie untersucht.
 - 2 der Studien untersuchen spezielle Altersgruppen (Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis 25 Jahre in der Studie BIANCA [35] bzw. ältere Patientinnen und Patienten zwischen 60 und 80 Jahren in der Studie TIGER-CTL019 [37]).
 - Die 3. Studie BELINDA [34] ist eine vom pU gesponserte RCT, die multizentrisch weltweit einschließlich Europa und Deutschland durchgeführt wird. In der Studie BELINDA wird Tisagenlecleucel mit einer „Standardtherapie“ bei DLBCL, PMBCL und FL3B sowie weiteren B-Zell-Lymphom-Typen verglichen. Sie ist mit insgesamt 355 eingeschlossenen Patientinnen bzw. Patienten nicht nur die einzige RCT, sondern auch die größte Einzelstudie zu Tisagenlecleucel.

In allen 7 Studien werden Patientinnen bzw. Patienten mit DLBCL eingeschlossen. Die anderen beiden Indikationen PMBCL und FL3B, für die Tisagenlecleucel nicht zugelassen ist, werden in 2 (PMBCL) bzw. 3 (FL3B) Studien zusätzlich untersucht.

Für das vorliegende Konzept einer AbD sind insbesondere die Studien zur Zweitlinientherapie relevant, vorrangig die Studie BELINDA, in der Tisagenlecleucel in der Zweitlinientherapie mit einer „Standardtherapie“ im Rahmen einer RCT verglichen wird. Zur Studie BELINDA wurden kürzlich Ergebnisse einer Zwischenanalyse publiziert [40]. Ein europäisches Zulassungsverfahren wurde dazu bislang nicht begonnen. Es ist aber denkbar, dass auf Basis dieser Studie eine entsprechende Erweiterung des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel beantragt wird.

5.1.2.3 Studien zu Lisocabtagen maraleucel

Tabelle 3 zeigt die Studien, die zu Lisocabtagen maraleucel identifiziert wurden.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studien zu Lisocabtagen maraleucel im Studienregister clinicaltrials.gov (mehrseitige Tabelle)

Studie NCT-Nummer Bezeichnung	Sponsor	Probanden- einschluss	Therapielinie	Studiendesign Anzahl Probanden (N, ggf. geplant)	Studienstart Primäres Studienende (ggf. geplant)	Art und Ort der Durchführung	Studienstatus
NCT02631044 TRANSCEND- NHL-001 [41]	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: ja	ab 3. Therapielinie	Studie mit mehreren Studienarmen zu Lisocabtagen maraleucel N = 314	01/2016 12/2022	multizentrisch USA	rekrutierend
NCT03310619 PLATFORM [42]	Celgene	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: ja	ab 3. Therapielinie	Studie mit mehreren Studienarmen zu Lisocabtagen maraleucel in Kombination mit verschiedenen Immuntherapeutika N = 77	11/2017 08/2025	multizentrisch USA	rekrutierend
NCT03483103 TRANSCEND- PILOT-017006 [43]	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: ja	2. Therapielinie	1-armige Studie zu Lisocabtagen maraleucel N = 61	07/2018 12/2022	multizentrisch USA	aktiv, nicht mehr rekrutierend
NCT03484702 TRANSCEND- WORLD [44]	Celgene	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: ja	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Lisocabtagen maraleucel N = 112	06/2018 01/2024	multizentrisch Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Schweiz, Großbritannien	aktiv, nicht mehr rekrutierend
NCT03575351 TRANSFORM [45]	Celgene	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: ja	2. Therapielinie	RCT zu Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur „Standardtherapie“ N = 184	10/2018 12/2023	multizentrisch USA, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien	aktiv, nicht mehr rekrutierend

Tabelle 3: Charakterisierung der Studien zu Lisocabtagen maraleucel im Studienregister clinicaltrials.gov (mehrseitige Tabelle)

Studie NCT-Nummer Bezeichnung	Sponsor	Probanden- einschluss	Therapielinie	Studiendesign Anzahl Probanden (N, ggf. geplant)	Studienstart Primäres Studienende (ggf. geplant)	Art und Ort der Durchführung	Studienstatus
NCT03744676 TRANSCEND- OUTREACH- 007 [46]	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: ja	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Lisocabtagen maraleucel im ambulanten Bereich N = 80	11/2018 10/2023	multizentrisch USA	aktiv, nicht mehr rekrutierend
DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3B; NCT: National Clinical Trial; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Zu Lisocabtagen maraleucel (bis zum 25.04.2022 noch kein Marktzugang in Deutschland) wurden insgesamt 6 Studien identifiziert [41-46]. Diese Studien können wie folgt klassifiziert werden:

- In 4 Studien wird die CAR-T-Zelltherapie mit Lisocabtagen maraleucel bei Patientinnen und Patienten ab der 3. Therapielinie untersucht.
 - 2 der 4 Studien waren Gegenstand der Zulassung von Lisocabtagen maraleucel [8], zum einen die mehrarmige Studie TRANSCEND-NHL-001 [41], die in den USA durchgeführt wurde und in der verschiedene B-Zell-Lymphome untersucht werden, zum anderen die Studie TRANSCENDWORLD [44], die in Europa und Japan durchgeführt wird.
 - In einer weiteren Studie (PLATFORM [42]) wird Lisocabtagen maraleucel in Kombination mit verschiedenen Immuntherapeutika untersucht. Ziel der Kombinationstherapien ist es, die Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie zu erhöhen.
 - In der 4. Studie (TRANSCEND-OUTREACH-007 [46]) wird die CAR-T-Zelltherapie mit Lisocabtagen maraleucel im ambulanten Bereich untersucht.
- In den anderen 2 Studien wird die CAR-T-Zelltherapie mit Lisocabtagen maraleucel bei Patientinnen und Patienten vorrangig in der 2. Therapielinie untersucht.
 - TRANSCEND-PILOT-017006 [43] ist eine 1-armige Studien in den USA
 - Die 2. Studie (TRANSFORM [45]) ist eine vom pU gesponserte RCT, die multizentrisch in den USA und Europa (inkl. Deutschland) durchgeführt wird. In der Studie TRANSFORM wird Lisocabtagen maraleucel mit einer „Standardtherapie“ verglichen, und zwar bei verschiedenen B-Zell-Lymphom-Typen einschließlich DLBCL, PMBCL und FL3B. Die Studie TRANSFORM ist die einzige RCT zu Lisocabtagen maraleucel.

In allen 6 Studien werden Patientinnen bzw. Patienten mit DLBCL und FL3B eingeschlossen, in 4 der 6 Studien auch solche mit PMBCL.

Für das vorliegende Konzept einer AbD sind insbesondere die Studien zur Zweitlinientherapie relevant, vorrangig die Studie TRANSFORM, in der Lisocabtagen maraleucel mit einer „Standardtherapie“ im Rahmen einer RCT verglichen wird. Zur Studie TRANSFORM wurde kürzlich auf sogenannte „Topline Ergebnisse“ verwiesen [47]. Es ist daher möglich, dass auf Basis dieser Studie eine entsprechende Erweiterung des Anwendungsgebiets von Lisocabtagen maraleucel beantragt wird.

5.1.2.4 Studien zu Zamtocabtagen autoleucel

Tabelle 4 zeigt die Studien, die zu Zamtocabtagen autoleucel identifiziert wurden.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studien zu Zamtocabtagen autoleucel im Studienregister clinicaltrials.gov

Studie NCT-Nummer Bezeichnung	Sponsor	Probanden- einschluss	Therapielinie	Studiendesign Anzahl Probanden (N, ggf. geplant)	Studienstart Primäres Studienende (ggf. geplant)	Art und Ort der Durchführung	Studienstatus
NCT04792489 DALY 2.0 USA [48]	Miltenyi Biomedicine GmbH	DLBCL: ja PMBCL: nein FL3B: nein	ab 3. Therapielinie	1-armige Studie zu Zamtocabtagen autoleucel N = 65	05/2021 05/2022	multizentrisch USA	rekrutierend
NCT04844866 DALY 2-EU [49]	Miltenyi Biomedicine GmbH	DLBCL: ja PMBCL: ja FL3B: nein	2. Therapielinie	RCT zu Zamtocabtagen autoleucel im Vergleich zur „Standardtherapie“ N = 168	08/2021 09/2023	multizentrisch Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Litauen, Niederlande, Spanien, Schweden	rekrutierend
DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3B; NCT: National Clinical Trial; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Zu Zamtocabtagen autoleucel wurden 2 Studien identifiziert. Dabei handelt es sich zum einen um eine 1-armige Studie für die Behandlung ab der 3. Therapielinie (DALY 2-US [48]), zum anderen um eine RCT im Vergleich zur „Standardtherapie“ in der 2. Therapielinie (DALY 2-EU [49]). Die Art der Studiendurchführung für die 3. bzw. 2. Therapielinie entspricht damit prinzipiell der für Axicabtagen ciloleucel und Tisagenlecleucel. Im Gegensatz zur Studienplanung für Axicabtagen ciloleucel und Tisagenlecleucel wurden diese beiden Studien zu Zamtocabtagen autoleucel jedoch nicht zeitlich versetzt, sondern nahezu zeitgleich gestartet. Es ist daher denkbar, dass auf Basis dieser Studien für Zamtocabtagen autoleucel eine Zulassung für beide Therapielinien zeitgleich oder in kurzem zeitlichen Abstand beantragt wird.

5.1.3 Zusammenfassung der Studienlandschaft zur CAR-T-Zell-Therapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B

Zur Studienlandschaft zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B sind zusammenfassend insbesondere folgende Punkte hervorzuheben:

- Zwar werden viele Studien zur CAR-T-Zelltherapie durchgeführt und in entsprechenden systematischen Übersichten und Horizon-Scanning-Berichten auch aufgeführt. Ein Großteil dieser Studien bezieht sich jedoch nicht auf kommerziell erhältliche, zugelassene bzw. sich im Zulassungsprozess befindliche CAR-T-Zellprodukte. Für einige Studien bleibt der Status mangels Aktualisierung der Informationen bis weit über das geplante Abschlussdatum hinaus unklar.
- Für die kommerziell erhältlichen bzw. sich im Zulassungsprozess befindlichen CAR-T-Zellprodukte sind die auf die Zulassung ausgerichteten Studienprogramme einerseits sehr ähnlich: Für die Therapie ab der dritten Linie werden 1-armige Studien durchgeführt, für die Zweitlinientherapie RCTs im Vergleich zu einer „Standardtherapie“. Andererseits unterscheiden sich die Studien hinsichtlich des Einschlusses der Indikationen PMBCL und FL3B mit entsprechenden Folgen für die (ggf. geplante) Zulassung.

Für die Planung einer AbD ist es daher sinnvoll und ausreichend, sich auf kommerziell erhältliche und zugelassene bzw. sich im Zulassungsprozess befindliche CAR-T-Zellprodukte zu beschränken. Für diese bestehen für die 3. Therapielinie insbesondere aufgrund der Durchführung nicht vergleichender Studien absehbar erhebliche Evidenzlücken im Hinblick auf Fragestellungen der Versorgung und der Nutzenbewertung. Für den Einsatz in der 2. Therapielinie werden Art und Umfang der Evidenzlücken von der Qualität und dem Ergebnis der jeweiligen RCTs abhängen und auf dieser Basis zu beurteilen sein. In jedem Fall fehlen jedoch für die 2. Therapielinie, wie auch für die 3. Therapielinie, Studien zum direkten Vergleich zwischen den verschiedenen CAR-T-Zellprodukten.

5.2 Therapiealternativen zu CAR-T-Zelltherapien

Für eine AbD mit dem Ziel, Daten für eine Nutzenbewertung zu generieren, müssen neben den zu untersuchenden neuen Arzneimitteln auch die verfügbaren Therapiealternativen betrachtet

werden. Deshalb wurden für die Erstellung des Konzepts zur AbD für mehrere CAR-T-Zelltherapien bei B-Zell-Lymphom die grundsätzlich verfügbaren Therapiealternativen identifiziert.

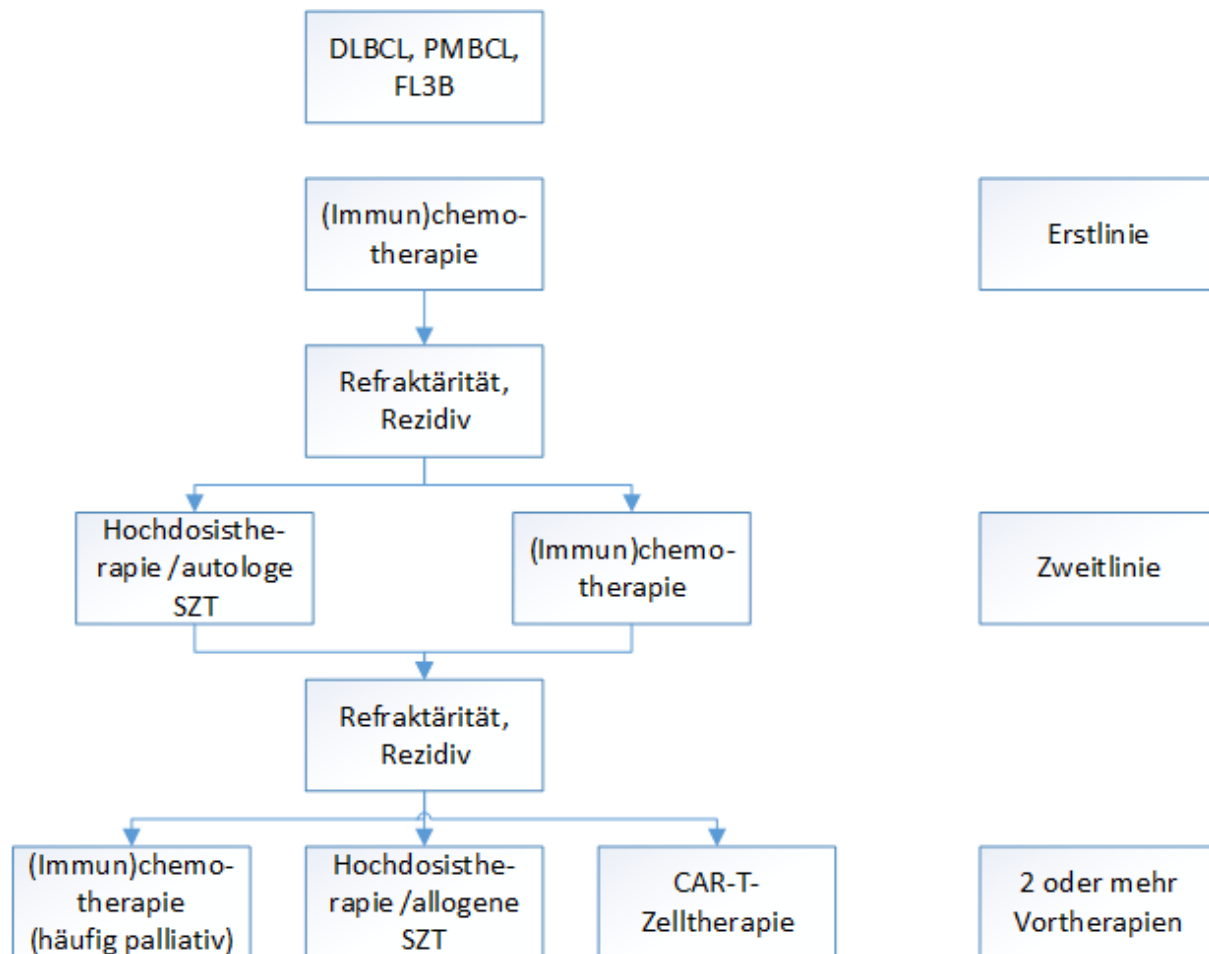
Die Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit DLBCL, PMBCL oder FL3B werden durch ggf. bereits eingesetzte Vortherapien, den Krankheitsverlauf und den Allgemeinzustand der Betroffenen bestimmt [50-52] und können damit als patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der genannten Faktoren beschrieben werden.

In der Erstlinientherapie kommt regelhaft eine Immunchemotherapie zum Einsatz. Bei Refraktärität unter der Erstlinientherapie bzw. nach Rezidiv werden abhängig vom Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder eine erneute Immunchemotherapie bzw. eine Chemotherapie empfohlen. Die CAR-T-Zelltherapien sind derzeit bei erneuter Refraktärität bzw. Rezidiv zugelassen. Dazu gehören aktuell Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel. Alternativ stehen wiederum abhängig vom Allgemeinzustand der Betroffenen eine erneute (Immun-)Chemotherapie mit einer allogenen Stammzelltransplantation oder eine alleinige (Immun-)Chemotherapie, häufig mit palliativer Intention, zur Verfügung.

Kürzlich wurde mit Tafasitamab, einem Anti-CD-19-Antikörper, eine weitere Therapieoption bei Refraktärität / Rezidiv ab der 2. Therapielinie zugelassen [53]. Laut Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Tafasitamab lagen jedoch keine bewertbaren Daten für die Fragestellung des Zusatznutzens von Tafasitamab vor [54,55].

Für die Anwendung der CAR-T-Zelltherapie kommen nicht alle Patientinnen bzw. Patienten in Frage. Limitierende Komorbiditäten bzw. Kontraindikationen zur CAR-T-Zelltherapie sind z. B. in einem Konsensdokument zur Qualitätsgesicherten Anwendung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland beschrieben [56]. Für eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie bedeutet dies, dass sich die Auswahl der Vergleichstherapien auch auf diejenigen Patientinnen bzw. Patienten beschränken muss, für die eine CAR-T-Zelltherapie prinzipiell infrage käme.

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Therapiealternativen. Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, für die wegen eines schlechten Allgemeinzustands CAR-T-Zelltherapien nicht infrage kommen, werden in der Abbildung nicht dargestellt.



DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3B, PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom, SZT: Stammzelltransplantation

Abbildung 2: Therapiealternativen bei B-Zell-Lymphomen

Die Abbildung stellt den aktuellen Zulassungsstatus von CAR-T-Zelltherapie nach 2 oder mehr Vortherapien dar. Die beschriebenen Therapieoptionen in der Zweit- oder Erstlinie kämen als Therapiealternativen infrage, wenn die CAR-T-Zelltherapien auch in früheren Therapielinien zugelassen werden.

Für eine mögliche AbD zur CAR-T-Zelltherapie in der vorliegenden Indikation sind zusammenfassend folgende Sachverhalte zu beachten:

- In jeder Therapielinie stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung.
- Die Therapieoptionen umfassen verschiedene (Immuno-)Chemotherapien und, abhängig von der Therapielinie, auch eine Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zelltherapie.
- Die Auswahl der jeweiligen Therapie erfolgt unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien. Die Auswahl der Vergleichstherapien beschränkt sich auf diejenigen Patientinnen bzw. Patienten, für die auch eine CAR-T-Zelltherapie prinzipiell infrage käme.

- Es handelt sich um ein dynamisches Therapiegebiet (z. B. Zulassung von Tafasitamab im August 2021, Studien zur potenziellen Erweiterung der CAR-T-Zelltherapie auf die 2. Therapielinie [Abschnitt 5.1], siehe auch Sawalha 2022 [57]), sodass Erweiterungen der Therapieoptionen im Verlauf einer AbD zu erwarten und für diese potenziell relevant sind.

5.3 Register für eine AbD zu CAR-T-Zelltherapien in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B

Das Ziel einer AbD zu einem neuen Wirkstoff ist es, Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung des neuen Wirkstoffs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren [58]. Mit diesen Daten sowie deren sachgerechter Auswertung sollen Evidenzlücken geschlossen und damit eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglicht werden. Regelmäßig sind daher für eine AbD vergleichende Datenerhebungen zu patientenrelevanten Endpunkten erforderlich.

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 [5]. 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.

Das vorliegende Konzept zielt zwar nicht darauf ab, eine konkrete AbD nach § 35a Abs. 3b SGB V für die CAR-T-Zelltherapie vorzubereiten. Gemäß Auftrag des G-BA soll jedoch die prinzipielle Eignung vorhandener Register für die Generierung versorgungsnaher Daten in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse am Beispiel der Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B beurteilt werden.

Für die vorliegende Konzepterstellung wurden deshalb Register identifiziert, die unter Einschluss deutscher Zentren Daten zur CAR-T-Zelltherapie bei DLBCL, PMBCL oder FL3B erheben.

5.3.1 Bereits vorhandene Register als potenzielle Datenquelle für die AbD

5.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung zur Identifikation potenziell geeigneter Register

Durch die in Abschnitt 4.1 beschriebenen Suchschritte (letzte Suche am 06.05.2021) wurden neben den beiden im Vorfeld der Konzepterstellung identifizierten Registern, dem Verbund der Klinischen Krebsregister Deutschland sowie dem EBMT-Register, keine weiteren potenziell relevanten Register identifiziert.

Die Registerbetreiber bzw. Kontaktpersonen der beiden Register wurden mittels Fragebogen um die Übermittlung weiterführender Informationen zu den Registern 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. Die ausgefüllten Fragebogen der Klinischen Krebsregister Deutschland sowie des EBMT-Registers sind in Anhang A und Anhang B aufgeführt.

Zu beiden Registern wurden zudem weitere Informationen im Rahmen der AbD-Konzepterstellung zur CAR-T-Zelltherapie beim Mantelzelllymphom gewonnen [59]. Diese Informationen waren zum Großteil indikationsunabhängig (z. B. Einschluss und Beobachtungsbeginn im EBMT-Register), sodass diese Informationen ebenfalls bei der Beurteilung der Eignung der Register berücksichtigt wurden.

5.3.1.2 Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorhandenen Informationen, dass weder der Verbund der klinischen Krebsregister in Deutschland noch das EBMT-Register derzeit als Plattform für eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B geeignet sind. Dies wird nachfolgend im Detail begründet.

5.3.1.2.1 Verbund klinischer Krebsregister Deutschland

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer dazu verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten [60]. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister: Teilweise wurden die bestehenden epidemiologischen Krebsregister zu einem klinischen Krebsregister erweitert, es erfolgte ein Zusammenschluss bereits bestehender einrichtungsbezogener klinischer Krebsregister zu einem gemeinsamen klinischen Krebsregister oder es wurden komplett neue Strukturen geschaffen. Für die Harmonisierung der Daten und eine strukturierte Zusammenarbeit der Landeskrebsregister wurde ein Expertengremium (Plattform § 65c) gegründet [61]. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden.

Der Verbund der Klinischen Krebsregister umfasst demnach prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und damit auch solche mit DLBCL, PMBCL und FL3B ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. Sie sind in ihrer derzeitigen Form dennoch nicht als Datenplattform für eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie in diesen Indikationen geeignet.

Insbesondere ist der gesetzlich festgelegte Basisdatensatz für die AbD nicht umfassend genug [62]. So fehlen wesentliche Informationen zu potenziellen Confoundern, da weder Komorbiditäten noch Laborwerte erhoben werden. Es ist nicht erkennbar, dass für die

verschiedenen Krebsarten Confounder systematisch identifiziert wurden und deren Erhebung dann in den Datensatz integriert wurde. Aufgrund der Vielzahl der Krebserkrankungen ist es auch nicht realistisch, dass diese Informationen für alle Krebsarten in den Basisdatensatz integriert werden. Zwar liegen zu einzelnen Krebsentitäten spezifische Zusatzmodule vor, z. B. zu Brust- und Darmkrebs [63]. Für die Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B sowie für Lymphome allgemein gibt es jedoch kein solches Modul.

Daten zu patientenberichteten Endpunkten (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden in den Krebsregistern in der Regel ebenfalls nicht erhoben. Nebenwirkungsdaten werden zwar im Datensatz erfasst, nach Auskunft der Registerbetreiber jedoch nicht systematisch gemeldet. Eine Abgrenzung der für eine AbD relevanten Population ist nur bedingt möglich, unter anderem weil Refraktärität im Datensatz gar nicht abgebildet ist.

Darüber hinaus gibt es aufgrund der länderspezifischen Vorgaben keine einheitlichen Melde- bzw. Erhebungszeitpunkte. Dies erschwert die Zusammenführung der Daten aus den jeweiligen Landesregistern und verhindert die Durchführung einer Registerstudie zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Dies gilt insbesondere auch für die vorliegenden seltenen Erkrankungen, weil hier ein Verbund der Landeskrebsregister erforderlich ist um eine ausreichend große Fallzahl zu erreichen.

Zusammenfassend ist daher der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, der fehlenden Daten zu patientenberichteten Endpunkten sowie aufgrund der länderspezifischen Melde- und Erhebungszeitpunkte derzeit keine geeignete Datenplattform für eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B.

Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern [64]. Denn dort ist beschrieben, dass „bis zum 31. Dezember 2024 ein Konzept zur Schaffung einer Plattform, die eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung der Krebsregisterdaten fördert“ erstellt werden soll.

5.3.1.2.2 EBMT-Register

Das EBMT-Register ist kein Indikationsregister, sondern ein Prozedurenregister. Es umfasst Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation oder eine Zelltherapie erhalten haben. Es umfasst somit Patientinnen und Patienten verschiedener Erkrankungen einschließlich DLBCL, PMBCL und FL3B.

Das Register erfasst Daten zur Diagnose und Erkrankung sowie den vorherigen Therapielinien, dem Transplantationstyp, Komplikationen und zu den Ergebnissen der Behandlung [65]. Das Register wurde 1974 etabliert, und seit dem Jahr 2019 enthält es auch Daten zur CAR-T-Zelltherapie. Aktuell (Stand Dezember 2021) sind ca. 2750 mit CAR T-Zellen behandelte

Patientinnen und Patienten registriert, 499 davon in Deutschland über das Deutsche Register für Stammzelltransplantation (DRST [Angabe für Zeitraum 2019–2020]). Die Erfassung der deutschen Patientinnen und Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung einer B-Zell-Neoplasie erhalten haben, ist im EBMT bzw. DRST seit 2021 mit dem Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V verpflichtend [66]. Das Register finanziert sich durch Mitgliedsbeiträge sowie durch kommerzielle und nicht kommerzielle Partner.

Das EBMT-Register enthält keine Daten zu Patientinnen und Patienten, die weder eine Stammzelltransplantation noch eine Zelltherapie erhalten haben, also keine Daten zu den weiteren Therapieoptionen in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B. Andere Therapieoptionen, z. B. die Immunchemotherapie, haben jedoch einen hohen Stellenwert in diesen Indikationen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Datenquelle, die versorgungsnahen Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung einer CAR-T-Zelltherapie erheben soll, muss daher zwingend auch Daten zu diesen Therapieoptionen enthalten. Das EBMT-Register eignet sich aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie demnach derzeit nicht als Datenquelle für die AbD.

Aus dem Austausch im Rahmen der Konzepterstellung in der Indikation Mantelzellymphom [59] ergab sich, dass es unwahrscheinlich ist, dass das EBMT-Register mittelfristig eine geeignete Datenquelle für eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B darstellen wird. Eine entsprechende Erweiterung um Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre nicht nur mit einer (prinzipiell machbaren) technischen Änderung verbunden (Erweiterung des Datensatzes), sondern insbesondere mit einer erheblichen organisatorischen Änderung. Denn die Erfassung von Daten zur Vergleichstherapie wäre nach Auskunft der Registerbetreiber mit einer Erweiterung der erfassenden Zentren und Versorgungsebenen verbunden. Für das EBMT-Register, das von den transplantierenden Zentren gegründet wurde und betrieben wird, stellt eine solche Erweiterung eine grundlegende organisatorische Änderung dar, die mittelfristig unrealistisch erscheint.

5.3.2 Studienindividuelle Datenerhebung als Option

Aus den vorhergehenden Ausführungen wird deutlich, dass derzeit keines der identifizierten Register ohne wesentliche Anpassungen als Datenquelle für die AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B dienen kann.

Als weitere Option für eine AbD kommt eine studienindividuelle Datenerhebung in Frage [5]. Durch die studienindividuelle Datenerhebung kann bei entsprechender Organisation der Datenerhebung grundsätzlich sichergestellt werden, dass die notwendigen Daten vollständig (einschließlich Confounder und patientenberichtete Endpunkte) und einheitlich (zu den notwendigen Erhebungszeitpunkten) erhoben werden. Für die vorliegende Fragestellung einer AbD im Falle des Marktzugangs mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe wäre dabei zu gewährleisten, dass unter „studienindividuell“ nicht eine einzelne Studie zu einem CAR-T-

Zellprodukt verstanden wird, sondern die notwendige Plattform-Studie als Ganzes (siehe auch Abschnitt 5.4.1). Als Datenquelle für eine Plattform-Studie müsste diese studienindividuelle Datenerhebung langfristig angelegt werden, um neue Therapieoptionen sinnvoll integrieren zu können.

5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung für mehrere Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse

5.4.1 Adaptive Plattform-Studien zur Untersuchung mehrerer Interventionen

Für die Untersuchung mehrerer Interventionen wurde in den vergangenen Jahren das Konzept der Plattform-Studie weiterentwickelt [67,68]. Dieser Studientyp ermöglicht die gleichzeitige Prüfung verschiedener Interventionen im Vergleich zu einer gemeinsamen Kontrollgruppe. Darüber hinaus kann eine Plattform-Studie mit adaptivem Design durchgeführt werden. Für die AbD mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse sind die folgenden adaptiven Elemente von besonderer Bedeutung:

- Einführung weiterer Interventionsarme im zeitlichen Verlauf
Über diese Anpassung des Studiendesigns können zusätzlich auf den Markt kommende Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse in eine laufende Plattform-Studie aufgenommen werden.
- kontrollierte Beendigung der Datenerhebung in einzelnen Studienarmen
Dieser Schritt ermöglicht den Abschluss der Datenerhebung für einen Wirkstoff, wenn ausreichend Daten für eine Nutzenbewertung zur Verfügung stehen.
- Änderung der Kontrollgruppe (der Vergleichstherapie)
Eine Änderung der Kontrollgruppe wird notwendig, wenn eine Anpassung der zVT erforderlich ist. Eine mögliche Fallkonstellation ist hier die Festlegung einer hinreichend untersuchten Intervention aus der AbD als neue zVT.

Dabei ist festzuhalten, dass der Einschluss oder die Beendigung von Studienarmen sowie die Änderung der Vergleichsgruppe nicht unkontrolliert, sondern nach prä-definierten Kriterien erfolgt.

Die folgende Abbildung stellt die grundsätzliche Struktur einer adaptiven Plattform-Studie dar. Die Zuweisung der Patientinnen und Patienten zu den Studienarmen kann randomisiert oder nicht randomisiert erfolgen.

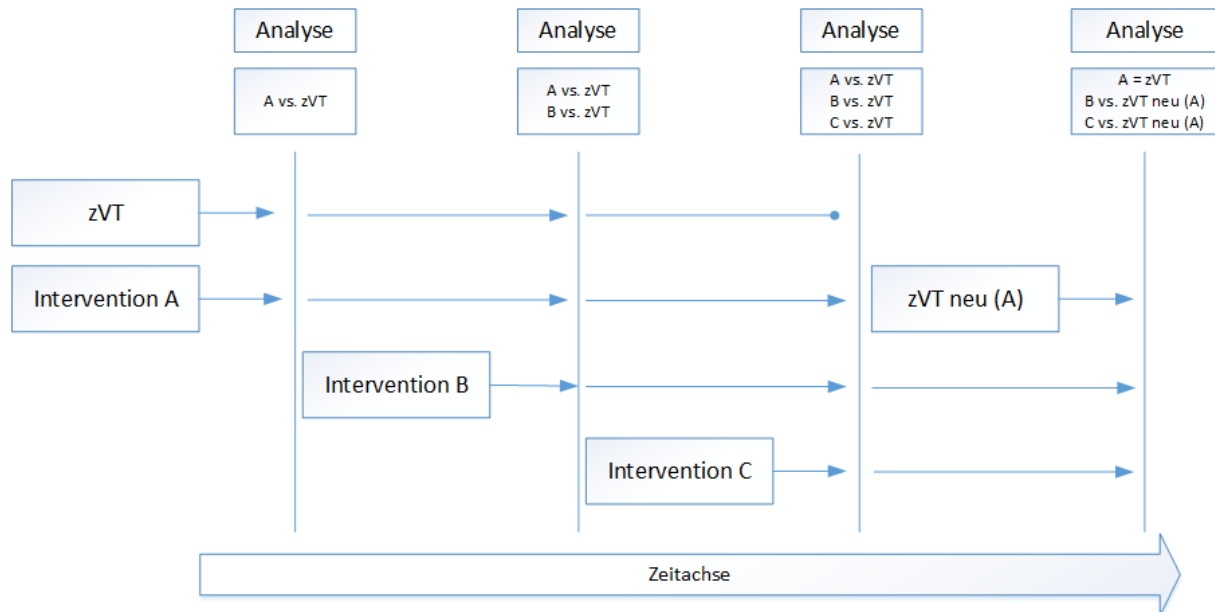


Abbildung 3: Struktur einer adaptiven Plattform-Studie zur AbD mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse

Die Plattform-Studie beginnt mit Marktzugang des ersten Wirkstoffs (Intervention A) als Untersuchung des neuen Medikaments im Vergleich zur zVT. Weitere Wirkstoffe der Wirkstoffklasse können zum Zeitpunkt des Marktzugangs in die laufende Plattform-Studie zum Vergleich der Intervention A vs. die zVT aufgenommen werden (Interventionen B und C). Unter der Annahme, dass die für die Intervention A definierte zVT unverändert adäquat ist, werden auch diese neuen Interventionen mit dieser zVT verglichen. Dieses Vorgehen ist effizient, weil anders als in 3 einzelnen Studien in der Plattform-Studie für die 3 Vergleiche nur eine Kontrollgruppe benötigt wird [69]. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass der Studienbeginn für die Interventionen B und C beschleunigt ist und weniger Ressourcen benötigt, da eine laufende Studie mit bestehender Studienplanung und Datenerhebung genutzt werden kann.

Im Rahmen der Plattform-Studie werden wiederholt Analysen durchgeführt. In der in der Abbildung dargestellten Situation wird die Intervention A auf Basis der Ergebnisse der dritten Analyse als neue zVT definiert. Damit endet die Datenerhebung für die ursprüngliche zVT. In der folgenden Analyse werden die Interventionen B und C mit der neuen zVT A verglichen.

Diese Plattform-Studie kann weiterlaufen, bis für alle zu erwartenden Wirkstoffe dieser Wirkstoffklasse ausreichend Daten für eine Nutzenbewertung gesammelt wurden. Potenziell ist eine (ggf. angepasste) Weiterführung der Plattform für neue Wirkstoffklassen in der untersuchten Indikation sinnvoll. Ein solches Vorgehen würde die kontinuierliche Generierung von Evidenz innerhalb eines Anwendungsgebiets sicherstellen.

In der Studiendurchführung weisen Plattform-Studien folgende Besonderheiten auf:

Das Master-Protokoll als Instrument der Studienplanung

Für die Dokumentation der Planung einer Plattform-Studie wird ein modularer Aufbau des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans (SAP) empfohlen [67-69]. Ein Master-Protokoll beschreibt die generellen, interventions-unabhängigen Komponenten der Studie. Dazu gehören z. B. die Einschlusskriterien für Patientinnen und Patienten, die Endpunkte, die generellen statistischen Methoden oder die Kriterien und das Vorgehen für den Beginn oder die Beendigung der einzelnen Studienarme. Interventionsspezifische Aspekte der Studienplanung werden in Protokoll-Appendizes für die einzelnen Interventionen festgeschrieben. Sowohl das Master-Protokoll als auch die interventionsspezifischen Protokoll-Appendizes müssen vor Beginn der Studie bzw. vor Einschluss eines neuen Studienarms erstellt werden (Präspezifizierung der Studienplanung) [70].

Nutzung einer bestehenden Infrastruktur für die neuen Studienarme

Die Etablierung einer Plattform-Studie mit Master-Protokoll bedeutet, dass eine Studieninfrastruktur einschließlich einer Studienleitung und eines Netzwerks von Studienzentren aufgebaut wird. Diese Infrastruktur sollte von Anfang an so ausgestaltet werden, dass neue Studienarme mit geringem Aufwand eingeführt werden können. Damit verringert sich auch die Zeit von der Entscheidung für eine Datenerhebung für eine neue Intervention und dem Studienbeginn für diese Intervention und letztendlich bis zur Verfügbarkeit von Daten für die Nutzenbewertung.

Die gemeinsame Infrastruktur stellt sicher, dass die Datenerhebung z. B. in Bezug auf Erhebungszeitpunkte oder die Detailtiefe für die verschiedenen zu prüfenden Interventionen vergleichbar ist. Entscheidungen zu Teilaspekten der Studie (z. B. zum Vorgehen bei der Adjudizierung von Ergebnissen) müssen nicht wiederholt getroffen werden und sind gleichzeitig konsistent über die verschiedenen Fragestellungen. Qualitätssichernde Maßnahmen innerhalb des Netzwerks der Studienzentren kommen allen untersuchten Fragestellungen gleichermaßen zugute [71].

Biometrische Aspekte einer Plattform-Studie

Die Durchführung einer Plattform-Studie zur Untersuchung mehrerer Fragestellungen benötigt eine sorgfältige biometrische Planung. Dann kommen die Vorteile dieses Studientyps zum Tragen, ohne dass die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird. Ein Teil der Komplexität dieses Designs, die sich z. B. für explorative Plattform-Studien zur Identifizierung von Kandidaten für die Arzneimittelentwicklung oder den Übergang zwischen verschiedenen Phasen der Arzneimittelentwicklung innerhalb einer Plattform ergibt [71], ist für die Nutzung für die AbD nicht relevant, weil hier die Fragestellungen und Studienziele klar umrissen sind.

In der Regel erfolgt in Plattform-Studien die Zuweisung der Patienten zu den Studienarmen randomisiert. In diesem Fall gibt es vielfältige Methoden mit denen auf Basis von geplanten Zwischenanalysen das Design sehr flexibel angepasst, aber dennoch der Typ-1-Fehler geeignet

definiert und kontrolliert werden kann [71,72]. Diese Methoden treten in einer AbD, bei der es sich aktuell um eine nicht randomisierte Datenerhebung handelt, in den Hintergrund.

Das Adaption des Designs einer Plattform-Studie ohne Randomisierung für eine AbD sollte so einfach wie möglich gehalten werden. Es sollte lediglich möglich sein, dass neue Interventionen im Laufe der Studie ergänzt werden können, dass für einzelne Arme die Datenerhebung beendet werden kann und dass die jeweilige zVT (die Kontrollgruppe) geändert werden kann.

Confounderadjustierung

In einer Plattform-Studie für eine nicht randomisierte AbD mehrerer Wirkstoffe werden – wie auch in einer AbD für einen singulären Vergleich – Verfahren benötigt, um die Verzerrung durch Confounding so gering wie möglich zu halten. Dies erfordert einen im Vergleich zu einem RCT deutlich erhöhten Aufwand für die Studienplanung und -auswertung. Die dafür geeignete Methodik ist in dem Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ beschrieben [5].

Die Adjustierung für Confounder ist in einer Plattform-Studie für jeden einzelnen geplanten Vergleich getrennt durchzuführen. So muss z. B. die Balanciertheit nach Anwendung von Propensity Scores für jeden Vergleich eines Wirkstoffs mit der zVT separat überprüft werden. In allen Fällen, in denen keine ausreichende Balanciertheit festgestellt wird, muss das Propensity-Score-Modell so lange angepasst werden, bis eine ausreichende Balanciertheit erreicht werden kann, oder die Entscheidung getroffen werden muss, dass die vorliegenden Daten für eine Nutzenbewertung unzureichend sind.

Gemeinsame Kontrollgruppe

Ein Vorteil der Plattform-Studie ist die zum Teil gemeinsame Nutzung von Daten der Kontrollgruppen, die die benötigte Fallzahl verringert. Dieses Vorgehen geht grundsätzlich mit einer potenziellen Korrelation zwischen den Analysen, die die gemeinsame Kontrollgruppe nutzen, einher. Dieses Problem ist für die AbD unkritisch, da für die Nutzenbewertung jeweils der Vergleich der neuen Intervention mit der Kontrolle betrachtet wird. Ein Vergleich der verschiedenen Interventionen untereinander wird nicht vorgenommen [67]. Da es sich bei den Vergleichen der verschiedenen Interventionen mit der zVT um verschiedene Hypothesen handelt, muss auch hier keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen werden [73].

Bei einem zeitlich versetzten Beobachtungsbeginn von zu prüfender Intervention und Kontrolle (z. B. Intervention B in Abbildung 3), ist zu klären, ob für die Kontrolle jeweils nur zeitlich parallel erhobene Daten für den Vergleich herangezogen werden, oder ob auch Daten des Kontrollarms, die vor Einführung des Interventionsarms beobachtet wurden, genutzt werden können. Die Verfahren und Kriterien, mit denen untersucht wird, ob es substanzielle Zeittrends gibt, die eine Verwendung nicht paralleler Daten möglicherweise verhindern, müssen im SAP dargestellt werden. Ebenso ist bei einem Wechsel der Kontrolle (der zVT) zu klären, ob ausschließlich zeitlich parallel erhobene Daten der verbleibenden Interventionen für den neuen

Vergleich berücksichtigt werden können (z. B. für Intervention B im Vergleich vs. zVT neu in Abbildung 3) oder ob auch Daten aus der Beobachtung vor dem Wechsel der Kontrolle eingehen können. Auch die geplanten Verfahren hierfür müssen im SAP dargestellt werden.

Anpassung der Studienarme

Die Kriterien, nach denen Interventionsarme neu aufgenommen werden, beendet werden und nach denen sich die zVT ändert, müssen im SAP klar beschrieben werden. Die Anwendung der üblichen für konfirmatorische Plattform-Studien entwickelten Methoden ist jedoch in einer AbD nicht sinnvoll. Zum einen setzen diese Verfahren eine Randomisierung voraus und zum anderen wird als Basis in der Regel eine einzige primäre Zielvariable verwendet. In einer AbD sollte ein pragmatisches Vorgehen auf Basis der prozeduralen Anforderungen und der Ergebnisse der Analysen über die patientenrelevanten Endpunkte gewählt werden.

Das Kriterium für die Einführung eines neuen Studienarms ist der Marktzugang eines weiteren relevanten Wirkstoffs. Die Beendigung der Datenerhebung in einzelnen Armen mit einer anschließenden Nutzenbewertung kann auf Basis regelmäßiger Analysen erfolgen. Die Definition eines Studienarms als neue zVT wäre wiederum ein potenzielles Ergebnis einer Nutzenbewertung. Nach einer festgelegten Zeit wird die Nutzenbewertung durchgeführt. Ist z. B. der Nutzen für eine Intervention im Vergleich zur zVT (unter Berücksichtigung der Kriterien des Rapid Reports A19-43 [5]) festgestellt, wird diese Intervention als neue zVT verwendet.

5.4.2 Durchführung einer AbD zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B als Plattform-Studie

DLBCL als Leitindikation für die AbD

Das vorliegende Konzept zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse wird beispielhaft für die Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B entwickelt. Aus der Darstellung der derzeitigen Zulassungssituation von CAR-T-Zelltherapien (Abschnitt 5.1.1) in Verbindung mit der Studienlandschaft der einzelnen Wirkstoffe (Abschnitt 5.1.2) wird deutlich, dass die jeweilige (ggf. angestrebte oder zu erwartende) Erstzulassung sich zwar einheitlich auf die 3. Therapielinie bei Patientinnen mit refraktärer oder rezidivierender Erkrankung bezieht. Allerdings unterscheiden sich die erteilten bzw. angestrebten Zulassungen: DLBCL bei allen 4 Wirkstoffen, PMBCL nur bei Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, FL3B nur bei Lisocabtagen maraleucel.

Die beiden letztgenannten Indikationen (PMBCL und FL3B) sind erheblich seltener als DLBCL. Gemäß G-BA-Beschluss zu Axicabtagen ciloleucel vom 02.05.2019 umfasst die jährlich infrage kommende Patientengruppe bei DLBCL ca. 570 Patientinnen bzw. Patienten, bei PMBCL nur ca. 7 Patientinnen bzw. Patienten [6]. Für FL3B liegen keine aktuellen Zahlen aus G-BA-Beschlüssen vor. Allerdings lässt sich aus Unterlagen im Rahmen der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pixantron abschätzen, dass die Indikation DLBCL ca. 50 mal

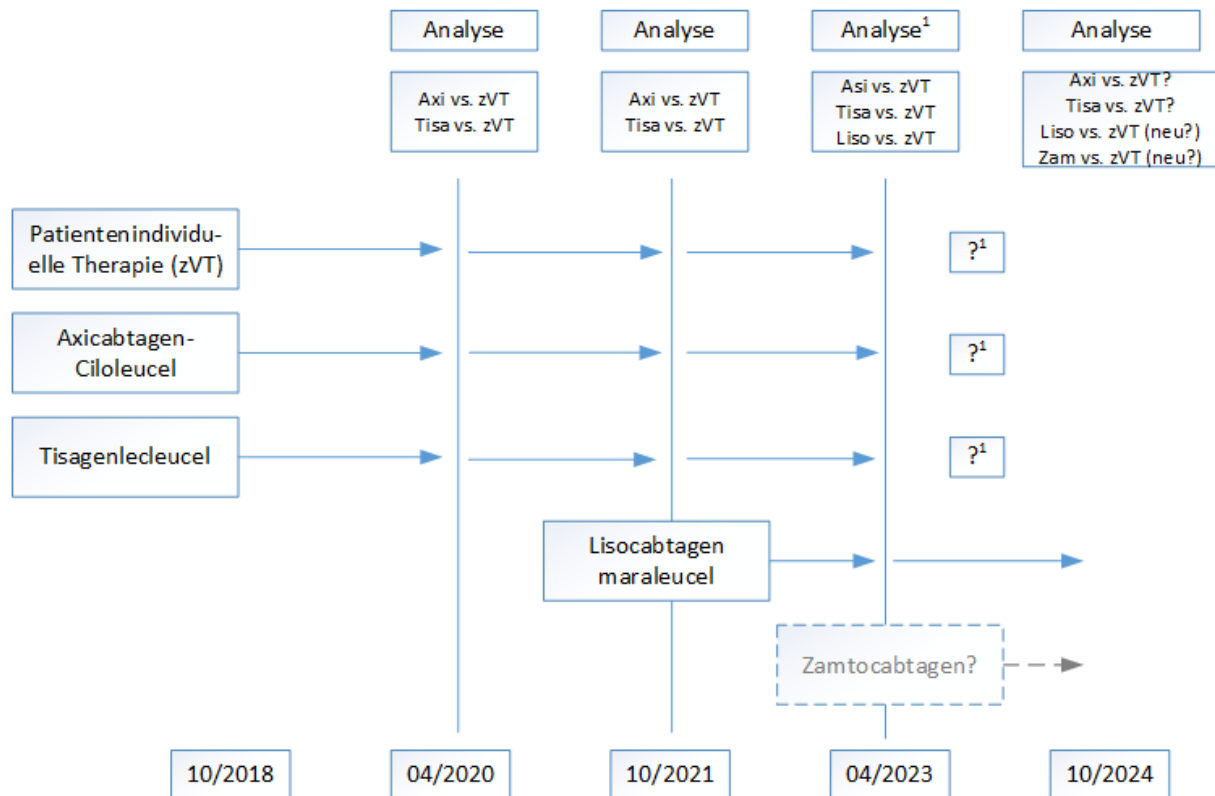
häufiger ist als die Indikation FL3B [74,75], entsprechend einer Patientengruppe von ca. 11 Patientinnen bzw. Patienten für die Indikation FL3B.

Insgesamt erscheint es daher für eine AbD zur CAR-T-Zell-Therapie sinnvoll und realistisch, diese primär für die Indikation DLBCL zu planen, die auch die gemeinsame Indikation für alle 4 CAR-T-Zellprodukte darstellt. Zu den beiden weitaus selteneren Indikationen PMBCL und FL3B können Daten erhoben und diese deskriptiv ausgewertet werden, wobei diese Auswertungen absehbar keine ausreichende Datengrundlage für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V darstellen werden.

Skizzierung einer AbD zur CAR-T-Zelltherapie für die Indikation DLBCL

Aufbauend auf der generellen Beschreibung einer Plattform-Studie für die Untersuchung mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse im vorangehenden Abschnitt 5.4.1 skizziert die folgende Abbildung eine solche Plattform-Studie für die AbD von CAR-T-Zelltherapien bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Vortherapien.

Wie in Abschnitt 5.1 beschrieben, erfolgt die konzeptionelle Darstellung am Beispiel der bereits zugelassenen CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel. Darüber hinaus wird der in der Entwicklung befindliche Wirkstoff Zamtocabtagen berücksichtigt.



1: Abhängig vom Ergebnis der Analysen 04/2023 kann es zur Beendigung der Datenerhebung zu Axicabtagen-Ciloleucel und / oder Tisagenlecleucel kommen (ausreichend Daten für eine Nutzenbewertung vorhanden). Es ist auch möglich, dass die zVT sich ändert und deshalb die Datenerhebung in der Kontrollgruppe der patientenindividuellen Therapie beendet wird. Wiederum abhängig von den Ergebnissen der Analysen könnte eine der CAR-T-Zelltherapien zur zVT werden. Die Datenerhebung in diesem Arm würde dann als neue Kontrollgruppe weitergeführt.

Abbildung 4: Plattform-Studie für die AbD von CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL (nach ≥ 2 systemischen Vortherapien)

Die Abbildung beschreibt die AbD unter der Annahme, dass die Datenerhebung mit Marktzugang der CAR-T-Zelltherapien in Deutschland beginnt. Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel wurde im August 2018 zugelassen. Die Marktzugänge in Deutschland erfolgten im September 2018 (Tisagenlecleucel) und im November 2018 (Axicabtagen Ciloleucel). Der Zeitpunkt des Marktzugangs von Lisocabtagen maraleucel ist noch offen, für die Beschreibung wird von einem Marktzugang im ersten Halbjahr 2022 ausgegangen. Die Zulassung und der Marktzugang von Zamtocabtagen sind ebenfalls offen.

Es wird von einer regelmäßigen Auswertung der Daten der Plattform-Studie alle 18 Monate ausgegangen.

5.4.2.1 Studienplanung

Zur Vorbereitung eines Beschlusses für eine AbD nach § 35a Absatz 3b SGB V wird ein Konzept für diese Datenerhebung erarbeitet. Dieses Konzept skizziert insbesondere die folgenden Komponenten:

- Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung
- Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein könnte, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte
- Methodik der Datenerhebung
- Auswertungen der Daten

Für die AbD mehrerer Wirkstoffe ist zu klären, welche Komponenten des Konzepts wirkstoffübergreifend sind und welche ggf. wirkstoffspezifisch angepasst werden müssen. Wirkstoffübergreifende Komponenten werden im Master-Protokoll der Plattform-Studie festgelegt, wirkstoffspezifische in den entsprechenden Appendizes zum Master-Protokoll.

Art und Methodik, Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Art und Methodik der Datenerhebung betrifft das Studiendesign und die Datenquelle für die AbD. Diese Komponenten sind wirkstoffübergreifend gültig und werden deshalb im Master-Protokoll dargestellt.

Die Dauer der Datenerhebung hat wirkstoffübergreifende und wirkstoffspezifische Komponenten. Für einen Teil der Endpunkte hängt sie davon ab, wie lange individuelle Patientinnen und Patienten in einer Studie beobachtet werden müssen, um aussagekräftige Ergebnisse zu den entsprechenden Endpunkten zu erhalten. Ein Beispiel sind hier die Endpunkte zur motorischen Entwicklung in der AbD zur spinalen Muskelatrophie. Um den Nutzen der Arzneimittel bezüglich der Entwicklung der motorischen Fähigkeiten beurteilen zu können, wurde eine Beobachtung der individuellen Patientinnen und Patienten über den Zeitraum der motorischen Entwicklung gesunder Kinder geplant (36 Monate).

Die Dauer der Datenerhebung kann darüber hinaus davon abhängen, wie viele Ereignisse für einen spezifischen Endpunkt (z. B. kardiovaskuläre Ereignisse) beobachtet werden müssen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. In diesem Fall wird die Dauer der Datenerhebung auch durch die notwendige und über die Zeit verfügbare Fallzahl (dem Umfang) bestimmt. Dauer und Umfang der Datenerhebung in Bezug auf die notwendige Fallzahl können sich prinzipiell zwischen den Wirkstoffen unterscheiden. Die Fallzahl einer Studie ist abhängig von der erwarteten Effektgröße und diese sind zwischen den Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse potenziell unterschiedlich.

Dauer und Umfang der Datenerhebung sollten deshalb abhängig von der jeweiligen Konstellation im Master-Protokoll (z. B. Beobachtungsdauer für einen Endpunkt) oder im wirkstoffspezifischen Appendix (z. B. Überlegungen zur Fallzahl) geplant werden.

Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein könnte, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte

Die Fragestellung der Datenerhebung (PICO-Schema) ist mit Ausnahme der Benennung der Intervention wirkstoffübergreifend gültig und wird deshalb im Master-Protokoll spezifiziert. Die Intervention wird dabei generisch angegeben (z. B. CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien). Die einzelnen innerhalb des vorliegenden Master-Protokolls zu prüfenden Interventionen werden benannt.

Details zu den jeweiligen CAR-T-Zelltherapien werden in wirkstoffspezifischen Protokoll-Appendizes beschrieben. Diese z. B. können leicht abweichende Anwendungsgebiete betreffen, etwa Einschränkungen der Patientenpopulationen bezüglich Alter, Vorbehandlung oder Kontraindikationen.

Sollte es im Verlauf der Plattform-Studie zu einer Anpassung der zVT (des Komparators) kommen, würde das jeweils alle aktuell in der Studie laufenden Interventionen betreffen. Eine solche Änderung wäre deshalb durch ein Amendment zum Master-Protokoll festzulegen.

Auch die Endpunkte (Outcomes) sind in der Regel wirkstoffübergreifend gültig. Eine Ausnahme können wirkstoffspezifische unerwünschte Ereignisse sein. Diese wären dann in wirkstoffspezifischen Protokoll-Appendizes zu beschreiben. Bei der Anforderung der Erhebung wirkstoffspezifisch relevanter Endpunkte sollte die Machbarkeit der Erhebung im Rahmen der Plattform-Studie berücksichtigt werden.

Die Planung der Erhebung der Endpunkte (einschließlich der Erhebungszeitpunkte und z. B. verwendeter Fragebögen) in einem Masterprotokoll hat den Vorteil, dass die Datenerhebung für alle Wirkstoffe konsistent erfolgt. Das ist u. a. eine Voraussetzung dafür, dass eine zu prüfende Intervention im Verlauf der Zeit zur zVT wird und die für diesen Wirkstoff erhobenen Daten für einen Vergleich mit anderen Wirkstoffen herangezogen werden können [76].

Auswertungen der Daten

Die Auswertung der Daten wird überwiegend wirkstoffunabhängig geplant und deshalb primär im Masterprotokoll beschrieben. Wie in 5.4.1 beschrieben, sind bei einer adaptiven Plattform-Studie mit nicht randomisierten Vergleichen insbesondere die Verfahren zur Confounderadjustierung zu beschreiben. Bei Einführung eines neuen Arms bzw. bei Änderung der Kontrollgruppe sollte geprüft werden, ob für den daraus entstehenden Vergleich spezifische Confounder zusätzlich relevant werden und deshalb ergänzend erhoben werden müssen.

Die Auswertung der Studie wird für jeden betrachteten Vergleich separat durchgeführt und berichtet. Dabei wird zwar wiederholt auf die gleiche Kontrollgruppe zugegriffen, die Verfahren zur Confounderadjustierung in diesen nicht randomisierten Vergleichen sind jedoch für jeden Vergleich neu durchzuführen.

Wie auch bei der Auswertung von Studien mit singulären nicht randomisierten Vergleichen ist nach der potenziellen Anpassung der Studienpopulationen innerhalb der Verfahren zur Confounderadjustierung (z. B. Trimming, um eine ausreichende Überlappung zu erreichen) für die einzelnen Vergleiche der Plattform-Studie zu beschreiben, für welche Population die Ergebnisse jeweils gültig sind.

Während einer AbD werden wiederholt deskriptive Auswertungen durchgeführt, die der Überprüfung des Verlaufs der Datenerhebung dienen. Auf Basis dieser Daten wird ggf. eine Nutzenbewertung einzelner Wirkstoffe angestoßen. Da aus diesen Auswertungen keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden, sondern diese ausschließlich innerhalb der Nutzenbewertung erfolgen, ist keine Adjustierung für multiples Testen notwendig.

5.4.2.2 Studiendurchführung und Anpassungen im Studienverlauf

5.4.2.2.1 AbD für den ersten Wirkstoff einer Wirkstoffklasse

Vor der Planung der AbD für den ersten Wirkstoff einer Wirkstoffklasse in einem Anwendungsgebiet ist die Entscheidung zu treffen, ob der Wirkstoff im Rahmen einer Plattform-Studie untersucht werden soll. Mit dieser Entscheidung wird festgelegt, ob die Studienplanung über ein Master-Protokoll erfolgt.

Die Entscheidung für oder gegen eine Plattform-Studie ist eine Frage des Studiendesigns und damit grundsätzlich Bestandteil der für eine AbD festzulegenden Eckpunkte (Art und Methodik der Datenerhebung) [77]. Überlegungen dazu können während der Beurteilung der Erforderlichkeit einer AbD auf Basis der zu erwartenden Zulassungen erfolgen und innerhalb der Erstellung des Konzeptentwurfs weiterbearbeitet werden. Die Entscheidung für eine Plattform-Studie könnte Bestandteil des Beschlusses zur Forderung einer AbD sein.

Eine AbD verschiedener Wirkstoffe im Rahmen einer Plattform-Studie mit Master-Protokoll betrifft mehrere pU. Da das Master-Protokoll (und der dazugehörige SAP) unabhängig von den einzelnen Wirkstoffen für die gesamte AbD Gültigkeit hat, sollte es losgelöst von den pU, die die verschiedenen Wirkstoffe auf den Markt bringen, erarbeitet werden. Insbesondere sollte die Verantwortung für das Master-Protokoll nicht ausschließlich bei dem pU liegen, der den ersten Wirkstoff auf den Markt bringt. Eine unabhängige Protokollerstellung kann eine umfängliche und faire Studienplanung sicherstellen. Auch die Durchführung und Auswertung der Studie durch Dritte, unabhängig von den betroffenen pU, ist sinnvoll und wird für Plattform-Studien auch in der Literatur empfohlen [68].

5.4.2.2.2 AbD für Folgewirkstoffe

Bei Marktzugang eines weiteren Wirkstoffs wird die Plattform-Studie erweitert. Das Verfahren zur Entwicklung des Konzepts für die AbD von Folgewirkstoffen kann auf dem vorhandenen Master-Protokoll aufbauen. Dabei wäre primär die Frage relevant, ob Anpassungen des Protokolls notwendig sind.

Für die Studienplanung wird ein Amendment des Master-Protokolls zur Einführung eines neuen Studienarms erstellt. Für den neuen Wirkstoff wird ein weiterer wirkstoffspezifischer Protokoll-Appendix angefertigt.

Für die Datenerhebung wird das gleiche Register wie für den ersten Wirkstoff herangezogen. Der Aufwand für zusätzliche Erhebung der Daten einer weiteren Intervention sollte im Vergleich zu der erstmaligen Bereitstellung eines Registers für eine zu untersuchende Fragestellung geringer sein.

Die Zeitpunkte für Zwischenauswertungen sollten für die verschiedenen Wirkstoffe der AbD harmonisiert werden (siehe Abbildung 4). Damit können die für die verschiedenen Wirkstoffe notwendigen Auswertungen jeweils auf Basis eines Datenschnitts aus dem Register durchgeführt werden. Entscheidungen über die Beendigung der Datenerhebung für einzelne Wirkstoffe, die Weiterführung für andere oder die Änderung der zVT können auf Basis der getrennten Auswertungen zu den verschiedenen Wirkstoffen getroffen werden.

5.4.3 AbD für die Wirkstoffklasse in einer neuen Indikation

Sobald ein Wirkstoff der infrage stehenden Wirkstoffklasse eine Zulassung für eine weitere Indikation erhält, kann eine weitere Plattform-Studie für diese neue Indikation aufgesetzt werden. Sollte sich die Zulassung weiterer Wirkstoffe abzeichnen, kann die Studienplanung wiederum mit einem neuen Master-Protokoll und dem wirkstoffspezifischen Protokoll-Appendix erfolgen. Für die Datenerhebung könnte dabei auf das für die erste Indikation bestehende Register zurückgegriffen werden. Dabei wäre zu prüfen, ob für die neue Indikation eine Ergänzung der Datenerhebung notwendig wird.

Im vorliegenden Fall der CAR-T-Zelltherapien bei DLBCL könnte die absehbare Erweiterung der Zulassung in die 2. Therapielinie in einer solchen weiteren Plattform-Studie untersucht werden. Die aktuell laufenden Studien (siehe Abschnitt 5.1.2) zeigen, dass eine solche Indikationserweiterung für mehrere CAR-T-Zelltherapie angestrebt wird. Auch wenn für diese Indikationserweiterung randomisierte Studien durchgeführt werden, die ggf. eine erste Nutzenbewertung erlauben, laufen aktuell keine Studien, in denen die verschiedenen CAR-T-Zelltherapien miteinander verglichen werden. Ein solcher Vergleich wäre relevant, wenn eine CAR-T-Zelltherapie auf Basis der erfolgten Nutzenbewertung zur zVT wird.

6 Diskussion

Die vorliegende wissenschaftliche Ausarbeitung beschreibt am Beispiel der CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B ein Konzept zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse. Das Konzept stellt dabei keine Vorbereitung einer konkreten anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V dar, sondern beschreibt beispielhaft Grundzüge, die bei der Planung und Durchführung anwendungsbegleitender Datenerhebungen im Falle des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse beachtet werden sollten.

6.1 Identifikation potenziell relevanter Wirkstoffe (CAR-T-Zellprodukte) und der jeweiligen Studienlandschaft

Teil des vorliegenden Konzepts ist die Beschreibung der Studienlandschaft zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B. Ziel war es zum einen, für in Europa bereits zugelassene CAR-T-Zellprodukte die Studienlandschaft zu charakterisieren und Evidenzlücken zu beschreiben sowie potenzielle Indikationserweiterungen zu diesen zugelassenen CAR-T-Zellprodukten zu identifizieren. Zum anderen sollten CAR-T-Zellprodukte identifiziert werden, die zukünftig potenziell ebenfalls in den Indikationen DLBCL, PMBCL oder FL3B erstmalig zugelassen werden, einschließlich einer Beschreibung der bereits absehbaren Evidenzlücken.

Die Recherchen zeigten, dass für diese beiden Ziele der Rückgriff auf systematische Übersichten und Horizon-Scanning-Berichte keine ausreichende Grundlage bietet. Denn die identifizierten Dokumente waren nicht detailliert genug, teilweise unvollständig und auch nicht ausreichend aktuell. Zudem waren diese Dokumente ungeeignet, um in Europa zugelassene oder sich im Zulassungsprozess befindliche CAR-T-Zellprodukte von solchen ohne (erwartbare) europäische Zulassung zu unterscheiden. Die für die beispielhafte Beschreibung des Studienkonzepts herangezogenen CAR-T-Zellprodukte wurden daher primär aus öffentlich zugänglichen Unterlagen der Zulassungsbehörde (EMA) identifiziert und deren Studienlandschaft auf Basis der Informationen im Studienregister clinicaltrials.gov beschrieben.

Zur Einschätzung, ob die notwendigen Informationen aus diesen Datenquellen (Informationen der Zulassungsbehörde, Eintrag im Studienregister clinicaltrials.gov) für zukünftige Planungen einer AbD zeitnah zur Verfügung stehen, zeigt die nachfolgende Tabelle 5, zu welchen Zeitpunkten die einzelnen Informationen jeweils verfügbar waren. Ergänzt wurde dabei der Zeitpunkt einer etwaigen Publikation der Hauptergebnisse der jeweiligen (potenziell) pivotalen Studie.

Tabelle 5: Zeitpunkt der öffentlich verfügbaren Informationen zu CAR-T-Zellprodukten bei der EMA, im Studienregister clinicaltrials.gov sowie der Hauptergebnisse der (potenziell) pivotalen Studien

Therapielinie Wirkstoff Studie	Erster Eintrag in clinicaltrials.gov	Studienstart ^a	Publikation Hauptergebnisse	Start Zulassungs- verfahren	Positive Opinion der EMA	Europäische Zulassung	Marktzugang in Deutschland
Ab 3. Therapielinie							
Axicabtagen ciloleucel (ZUMA-1 [20])	01/2015	04/2015	12/2017	07/2017	06/2018	08/2018	11/2018
Tisagenlecleucel (JULIET [33])	05/2015	07/2015	12/2018	11/2017	06/2018	08/2018	09/2018
Lisocabtagen maraleucel (TRANSCEND-NHL-001 [41])	12/2015	01/2016	09/2020	07/2020	01/2022	04/2022	- ^b
Zamtocabtagen autoleucel (DALY 2.0 USA [48])	03/2021	05/2021	-	-	-	-	-
2. Therapielinie							
Axicabtagen ciloleucel (ZUMA-7 [22])	01/2018	01/2018	12/2021	12/2021	-	-	-
Tisagenlecleucel (BELINDA [34])	06/2018	05/2019	12/2021	-	-	-	-
Lisocabtagen maraleucel (TRANSFORM [45])	07/2018	10/2018	- ^c	-	-	-	-
Zamtocabtagen autoleucel (DALY 2-EU [49])	04/2021	08/2021	-	-	-	-	-
a. laut Eintrag in clinicaltrials.gov b. Stand 15.04.2022 c. lediglich Hinweis auf „Topline Results“ 10/2021 [47] EMA: European Medicines Agency							

Aus dieser Darstellung der Informationszeitpunkte ergeben sich für die zukünftige Planung einer AbD insbesondere folgende Punkte:

- Informationen zum Studienstart der pivotalen Studien liegen verlässlich und mit ausreichend Vorlauf zur konkreten Zulassung im Studienregister clinicaltrials.gov vor.
- Für die Erstzulassung eines CAR-T-Zellprodukts sowie für Indikationserweiterungen kann der Zeitpunkt des Starts des Zulassungsprozesses verlässlich und mit ausreichend Vorlauf für die Datenerhebung durch regelmäßige Beobachtung der Liste der Zulassungsverfahren sowie der Beratungen des CHMP der EMA gewonnen werden.
- Publikationen zu den Hauptergebnissen einer pivotalen Studien stellen keine verlässliche Quelle zur Abschätzung des Zeitpunkts einer möglichen Zulassung dar, da sie teilweise erst nach Abschluss des Zulassungsprozesses veröffentlicht werden.

Für zukünftige Planungen einer AbD sind daher die öffentlich verfügbaren Quellen der EMA und die Informationen im Studienregister clinicaltrials.gov ausreichend.

6.2 Entwicklungsprogramme für CAR-T-Zelltherapien bei DLBCL

Die Aufarbeitung der Studienlandschaft der CAR-T-Zelltherapien bei DLBCL zeigt für die verschiedenen zugelassenen bzw. in der Zulassung befindlichen Wirkstoffe vergleichbare Studienprogramme: zunächst werden in der 3. Therapielinie (rezidiertes oder refraktäres DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien) unkontrollierte 1-armige Studien durchgeführt. Nach der Zulassung in der Drittlinie bzw. parallel zur Entwicklung der Drittlinie werden in der 2. Therapielinie (nach einer systemischen Therapie) RCT durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1.2 und Tabelle 5).

Angesichts der Tatsache, dass auch in der 3. Linie mehrere Therapieoptionen zur Verfügung stehen und dass die Patientenzahlen mit mehreren Hundert Patientinnen und Patienten allein in Deutschland keine Limitation für vergleichende Studien darstellen, ist nicht nachvollziehbar, warum nicht auch für die 3. Therapielinie bereits für die Zulassung belastbare Evidenz in Form von RCT generiert wird.

In dieser Situation erscheint es nicht sinnvoll, zu versuchen, die bestehenden Wissenslücken im Rahmen einer AbD ausschließlich mit nicht randomisierten vergleichenden Studien zu schließen.

6.3 Registerbasierte randomisierte Plattform-Studien als inhaltlich sinnvolle und weniger aufwendige Option für die AbD

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [58]. Das vorliegende Konzept zeigt erneut, dass aus der fehlenden Randomisierung hohe Anforderungen entstehen. Die grundsätzlich notwendige Confounder-Adjustierung in nicht randomisierten Studien führt auch in den Plattform-Studien wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder zu erhöhten Anforderungen

an den Umfang der Datenerhebung. Im Rahmen der Auswertung muss die Confounder-Adjustierung für jeden betrachteten Vergleich aus der Plattform-Studie separat durchgeführt werden.

Eine Vereinfachung der Studiendurchführung z. B. durch eine Einschränkung des zu erhebenden Datensatzes wie sie für Studien in der Routineversorgung vorgeschlagen wird, ist eher für RCT möglich [78]. Gleichzeitig sind die Ergebnisse von RCT aussagekräftiger und Entscheidungen in der Nutzenbewertung können in der Regel auf Basis kleinerer Fallzahlen getroffen werden.

6.4 Beschleunigung der evidenzbasierten Versorgung von Patientinnen und Patienten

Das vorliegende Konzept beschreibt den Einsatz von Plattform-Studien zur Durchführung von vergleichenden Studien ab Markteintritt, also nach der Zulassung. Das bedeutet, dass eine evidenzbasierte Versorgung von Patientinnen und Patienten erst verzögert nach Abschluss dieser Studien möglich ist. Derartige Plattform-Studien könnten grundsätzlich natürlich auch vor der Zulassung durchgeführt werden [79]. Dadurch könnten bereits zum Zeitpunkt des Eintritts der neuen Wirkstoffe in die Routineversorgung vergleichende Daten vorliegen. Die evidenzbasierte Versorgung von Patientinnen und Patienten würde durch ein solches Vorgehen beschleunigt.

Es gibt bereits verschiedene Plattform-Studien, die vor der Zulassung Kandidaten für eine Wirkstoffentwicklung identifizieren. Diese Studien werden auch als RCT durchgeführt und belegen die grundsätzliche Machbarkeit Hersteller-übergreifender Studien [68]. Die Ausdehnung dieser Konzepte auch auf spätere Phasen der Arzneimittelentwicklung ist ein innovativer Ansatz zur Verbesserung der Datenlage sowohl für die Zulassung als auch für die Nutzenbewertung [80,81].

Eine Durchführung solcher Studien als registerbasierte RCT bzw. die Weiterbeobachtung der Patientinnen und Patienten nach Abschluss der zulassungsbegründenden RCT in Registern könnte darüber hinaus die Erhebung von Langzeitdaten sicherstellen.

7 Fazit

Die Situation des Marktzugangs mehrerer Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse für eine gegebene Indikation stellt für die Planung und Durchführung von AbD mit dem Ziel der Nutzenbewertung dieser Wirkstoffe eine besondere Herausforderung dar. Dieser Herausforderung kann mit folgenden Maßnahmen begegnet werden:

- Die AbD mehrerer Wirkstoffe sollte als adaptive Plattform-Studie durchgeführt werden. Dieses Studiendesign erlaubt die sukzessive Einführung der neuen Wirkstoffe als Studienarme in die Datenerhebung. Dabei kann die Datenerhebung der einzelnen Wirkstoffe eine gemeinsame Kontrollgruppe (zVT) nutzen. Das Design erlaubt auch die kontrollierte Beendigung von Studienarmen, z. B. wenn ausreichend Daten für eine Nutzenbewertung verfügbar sind. Darüber hinaus kann die gemeinsame Kontrollgruppe der Studie angepasst werden, z. B. wenn sich die zVT ändert.
- Für die Planung einer solchen Studie wird ein wirkstoffübergreifendes Masterprotokoll mit wirkstoffspezifischen Protokollappendizes eingesetzt. Dadurch wird eine konsistente Studienplanung über die verschiedenen Vergleiche hinweg erreicht. Die Komponenten des Protokolls sowie die statistischen Analysepläne sollten jeweils nach Fertigstellung veröffentlicht werden. Diese Transparenz informiert alle beteiligten Parteien über den gesamten Verlauf der Studie und ermöglicht eine vorausschauende Studienplanung für noch ausstehende Wirkstoffe.
- Für die Identifikation potenziell relevanter Wirkstoffe für eine solche Datenerhebung ist es sinnvoll und ausreichend, auf öffentlich zugängliche Unterlagen der europäischen Zulassungsbehörde EMA und Studienregistereinträge in einem umfassenden Studienregister (clinicaltrials.gov) zurückzugreifen. Anhand publizierter systematischer Übersichten oder Horizon-Scanning-Berichte ist hingegen keine sinnvolle Planung möglich, insbesondere weil diese Dokumente nicht vollständig, nicht ausreichend detailliert und nicht aktuell genug sind.
- Eine Datenerhebung zum Zwecke einer Nutzenbewertung müssen neben den zu untersuchenden neuen Arzneimitteln auch die verfügbaren Therapiealternativen betrachtet werden. Auch eine Datenerhebung mit versorgungsnahen Daten muss daher entsprechend umfassend sein und darf sich nicht allein auf die neuen Wirkstoffe beschränken, die Anlass für die Durchführung einer AbD sind.
- Für eine zeitnahe Durchführung einer Plattform-Studie kommt idealerweise eine bereits stehende Dateninfrastruktur in Frage, die die notwendigen Daten in ausreichender Qualität erhebt, z. B. ein umfassendes Indikationsregister. Steht eine solche Datenstruktur nicht zur Verfügung, stellt eine studienindividuelle Datenerhebung eine Option für die Durchführung einer AbD dar. Als Datenquelle für eine Plattform-Studie müsste diese studienindividuelle Datenerhebung langfristig und offen angelegt werden, um neue Therapieoptionen sinnvoll integrieren zu können.

Aus der beispielhaften Planung einer Datenerhebung zur CAR-T-Zelltherapie in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B ergeben sich insbesondere folgende spezifische Feststellungen:

- Für die in Europa zugelassenen bzw. sich im Zulassungsprozess befindlichen CAR-T-Zellprodukte sind die auf die Zulassung ausgerichteten Studienprogramme einerseits sehr ähnlich: Für die Therapie ab der dritten Linie werden 1-armige Studien durchgeführt, für die Zweitlinientherapie randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) im Vergleich zu einer „Standardtherapie“. Andererseits unterscheiden sich die Studien hinsichtlich des Einschlusses der Indikationen PMBCL und FL3B.
- Für die 3. Therapielinie bestehen insbesondere aufgrund der Durchführung nicht vergleichender Studien absehbar erhebliche Evidenzlücken im Hinblick auf Fragestellungen der Versorgung und der Nutzenbewertung. Für den Einsatz in der 2. Therapielinie hängen Art und Umfang der Evidenzlücken von der Qualität und dem Ergebnis der jeweiligen RCTs ab. In jedem Fall fehlen jedoch für die 2. Therapielinie, wie auch für die 3. Therapielinie, Studien zum direkten Vergleich zwischen den verschiedenen CAR-T-Zellprodukten.
- Die Therapieoptionen umfassen verschiedene (Immuno-)Chemotherapien und, abhängig von der Therapielinie, auch eine Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zelltherapie. Die Auswahl der jeweiligen Therapie erfolgt unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien und beschränkt sich auf diejenigen Patientinnen bzw. Patienten, für die auch eine CAR-T-Zelltherapie prinzipiell infrage käme. Es handelt sich um ein dynamisches Therapiegebiet (z. B. Zulassung von Tafasitamab im August 2021, Studien zur potenziellen Erweiterung der CAR-T-Zelltherapie auf die 2. Therapielinie), sodass Erweiterungen der Therapieoptionen im Verlauf einer AbD zu erwarten und für diese potenziell relevant sind.
- Weder das EBMT-Register noch der Verbund der Klinischen Krebsregister in Deutschland eignen sich derzeit ohne grundlegende Anpassungen für eine AbD in den Indikationen DLBCL, PMBCL und FL3B.
- Grundsätzlich lässt sich das Konzept der Plattform-Studie auf eine AbD zur CAR-T-Zelltherapie in der Indikation DLBCL übertragen.

8 Literatur

1. European Commission. Public Health - Union Register of medicinal products; Adopted Commission Decisions of the last six months [online]. [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_last.htm.
2. European Medicines Agency. CHMP: Agendas, minutes and highlights [online]. [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights>.
3. European Medicines Agency. Applications for new human medicines under evaluation by the CHMP [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-march-2022_en.xlsx.
4. European Medicines Agency. List of medicines currently in PRIME scheme [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/report/list-products-granted-eligibility-prime_en-0.xlsx.
5. 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: 20.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Axicabtagen-Ciloleucel [online]. 2019 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2020 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCCL_D-530_BAnz.pdf.
8. European Medicines Agency. Breyanzi; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Minutes for the meeting on 13-16 December 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-13-16-december-2021_en.pdf.

10. Albinger N, Hartmann J, Ullrich E. Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany. *Gene Ther* 2021; 28(9): 513-527.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41434-021-00246-w>.
11. Austrian Institute for Health Technology Assessment. CAR T-Cell Therapy; Horizon Scanning [online]. 2020 [Zugriff: 29.10.2021]. URL:
https://eprints.aihta.at/1268/1/Policy_Brief_006a.pdf.
12. Banerjee R, Prasad V. Characteristics of Registered Studies of Chimeric Antigen Receptor Therapies: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2021; 4(7): e2115668.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15668>.
13. Cao G, Lei L, Zhu X. Efficiency and safety of autologous chimeric antigen receptor T-cells therapy used for patients with lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(42): e17506.
<https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000017506>.
14. Cao JX, Gao WJ, You J et al. The efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Cytotherapy* 2019; 21(7): 769-781.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.04.005>.
15. Drokow EK, Ahmed HAW, Amponsem-Boateng C et al. Survival outcomes and efficacy of autologous CD19 chimeric antigen receptor-T cell therapy in the patient with diagnosed hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 637-646. <https://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S203822>.
16. Ernst M, Oeser A, Besiroglu B et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9: CD013365. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013365.pub2>.
17. Grigor EJM, Fergusson D, Kekre N et al. Risks and Benefits of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev* 2019; 33(2): 98-110. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2019.01.005>.
18. Pettitt D, Arshad Z, Smith J et al. CAR-T Cells: A Systematic Review and Mixed Methods Analysis of the Clinical Trial Landscape. *Mol Ther* 2018; 26(2): 342-353.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.10.019>.
19. Zhang J, Wang L. The Emerging World of TCR-T Cell Trials Against Cancer: A Systematic Review. *Technol Cancer Res Treat* 2019; 18: 1533033819831068.
<https://dx.doi.org/10.1177/1533033819831068>.
20. Kite. Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adult Participants With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1) [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216>.
21. Kite. Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Adults With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (ZUMA-6) [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833>.

22. Kite. Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466>.
23. Kite. Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Adults With Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-11) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704298>.
24. Maus MV. A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150913>.
25. Jonsson Comprehensive Cancer Center. Anakinra in Preventing Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome in Patients With Recurrent or Refractory Large B-cell Lymphoma [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205838>.
26. University of Washington. Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578>.
27. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Axicabtagene Ciloleucel:Neurocognitive and Patient-Reported Outcomes [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04319237>.
28. M.D. Anderson Cancer Center. Anakinra for the Reduction of CAR-T Toxicity in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432506>.
29. Lymphoma Academic Research Organisation. Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B Lymphoma Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04531046>.
30. Vanderbilt-Ingram Cancer Center. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05108805>.
31. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(7): 640-654. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116133>.
32. University of Pennsylvania. Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834>.

33. Novartis Pharmaceuticals. Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients (JULIET) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248>.
34. Novartis Pharmaceuticals. Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (BELINDA) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892>.
35. Novartis Pharmaceuticals. Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients (BIANCA) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724>.
36. Novartis Pharmaceuticals. Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients (PORTIA) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159>.
37. University of Cologne. TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TIGER-CTL019) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118>.
38. Emory University. Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236>.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2020 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf.
40. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(7): 629-639. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116596>.
41. Juno Therapeutics. Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631044>.
42. Celgene. A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM) (PLATFORM) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619>.
43. Juno Therapeutics. Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy (TRANSCEND-PILOT-017006) [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483103>.

44. Celgene. Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Participants With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCENDWORLD) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484702>.
45. Celgene. A Study to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult Subjects With High-risk, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575351>.
46. Juno Therapeutics. A Safety Trial of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in the Outpatient Setting (TRANSCEND-OUTREACH-007) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744676>.
47. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb Announces Positive Topline Results from Phase 3 TRANSFORM Trial Evaluating Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) Versus Chemotherapy Followed by Stem Cell Transplant in Second-line Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Positive-Topline-Results-from-Phase-3-TRANSFORM-Trial-Evaluating-Breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-Versus-Chemotherapy-Followed-by-Stem-Cell-Transplant-in-Second-line-Relapsed-or-Refractory-Large-B-cell-Lymphoma/default.aspx>.
48. Miltenyi Biomedicine. DALY 2.0 USA/ MB-CART2019.1 for DLBCL [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792489>.
49. Miltenyi Biomedicine. Efficacy and Safety of MB-CART2019.1 vs. SoC in Lymphoma Patients (DALY 2-EU) [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844866>.
50. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17(6): 650-661. <https://dx.doi.org/10.6004/jncn.2019.0029>.
51. Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE et al. NCCN Guidelines(R) Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. J Natl Compr Canc Netw 2021; 19(11): 1218-1230. <https://dx.doi.org/10.6004/jncn.2021.0054>.
52. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5): v116-v125. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv304>.
53. European Medicines Agency. Minjuvi; tafasitamab [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/minjuvi>.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid) [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5314/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_BAnz.pdf.
55. 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): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid) [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8325/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_TrG.pdf.
56. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. CAR-T-Zelltherapie; Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland [online]. 2019 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-strukturkriterien-20190313.pdf>.
57. Sawalha Y, Maddocks K. Novel treatments in B cell non-Hodgkin's lymphomas. BMJ 2022; 377: e063439. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2020-063439>.
58. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel; Rapid Report. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-130.html>].
60. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG) [online]. 2013 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl113s0617.pdf.
61. AG Kommunikation der Plattform § 65c. Plattform §65c [online]. [Zugriff: 07.03.2022]. URL: <https://plattform65c.de/>.
62. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 26.08.2021]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.

63. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung Module zur Dokumentation des Brust- und Darmkrebses in Ergänzung des aktualisierten einheitlichen onkologischen Datensatzes der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) [online]. 2015 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Kolorektal.pdf>.
64. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.
65. European Society for Blood and Marrow Transplantation. [Zugriff: 21.03.2022]. URL: <https://www.ebmt.org/>.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL); CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8027/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie-Anlage-1_WZ.pdf.
67. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017; 377(1): 62-70. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1510062>.
68. Adaptive Platform Trials Coalition. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18(10): 797-807. <https://dx.doi.org/10.1038/s41573-019-0034-3>.
69. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research et al. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics; Guidance for Industry [online]. 2022 [Zugriff: 23.04.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/120721/download>.
70. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research et al. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics; Guidance for Industry [online]. 2019 [Zugriff: 20.04.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/78495/download>.
71. Park JJH, Detry MA, Murthy S et al. How to Use and Interpret the Results of a Platform Trial: Users' Guide to the Medical Literature. *Jama* 2022; 327(1): 67-74. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.22507>.
72. Lee KM, Brown LC, Jaki T et al. Statistical consideration when adding new arms to ongoing clinical trials: the potentials and the caveats. *Trials* 2021; 22(1): 203. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05150-7>.

73. Collignon O, Gartner C, Haidich AB et al. Current Statistical Considerations and Regulatory Perspectives on the Planning of Confirmatory Basket, Umbrella, and Platform Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 107(5): 1059-1067. <https://dx.doi.org/10.1002/cpt.1804>.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pixantron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 20.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a12-17_pixantron_nutzenbewertung_35a_sgb_v.pdf.
75. CTI Life Sciences. Pixantron (Pixuvri); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2012 [Zugriff: 20.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/48/#dossier>.
76. Park JJH, Harari O, Dron L et al. An overview of platform trials with a checklist for clinical readers. *J Clin Epidemiol* 2020; 125: 1-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.04.025>.
77. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG). *Bundesgesetzblatt Teil 1* 2010; (67): 2262-2277.
78. Zuidgeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *J Clin Epidemiol* 2017; 88: 7-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.12.023>.
79. Hulstaert F, Pouppez C, Primus-de Jong C et al. Evidence gaps for drugs and medical devices at market entry in Europe and potential solutions; Synthesis [online]. 2021 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_347C_Evidence_gaps_Europe_Synthesis_V2.pdf.
80. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A et al. Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(1): 23-34. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1513749>.
81. Park JW, Liu MC, Yee D et al. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(1): 11-22. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1513750>.

Anhang A Rückmeldung zum EBMT-Register**Fragebogen für Patientenregister**

zu erwachsenen Patienten mit CAR-T-Zelltherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B)

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch zu Zwecken einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a (3b) SGB V in Hinsicht auf die genannte Patientenzielgruppe (Erwachsene mit DLBCL, PMBCL, FL3B) geeignet sein könnte.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

Bitte kreuzen Sie die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Sind in Ihrem Patientenregister Daten zu erwachsenen Patienten mit DLBCL (C83.3¹), PMBCL (C85.2) und FL3B (C82.4) dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
2. Sind in Ihrem Patientenregister bei Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B CAR-T-Zelltherapien dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
3. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B alternative Therapien zu einer CAR-T-Zelltherapie dokumentiert?
 nein ja autologe und allogene SZT noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

¹ ICD 10 Codes in Klammern

4. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
5. Ist aus der Dokumentation in Ihrem Register für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B die Therapielinie eindeutig ersichtlich?
 nein ja
6. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B Labordaten dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
7. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B Pathologiebefunde dokumentiert?
 nein ja aber nicht der Originalbefund noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
8. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B molekulargenetische Tumorbefunde dokumentiert?
 nein nur teilweise ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
9. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B Bildgebungsbefunde dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
10. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B auch Daten zu PRO (Patient Reported Outcomes) oder gesundheitsbezogener Lebensqualität (Health-related QoL)?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202_2/23___
11. Falls Sie die vorhergehende Frage bejaht haben oder eine entsprechende Erhebung solcher Daten beabsichtigen, bitte führen Sie auf, welche Skalen / Erhebungsinstrumente Sie dafür einsetzen (wollen)?

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

14. Werden unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B systematisch erfasst?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

16. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patienten?

nein ja ja, in Form von ICD 10 Codierungen

17. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation bei Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Rezidive/Progress , Tod, therapiebedingte Sterblichkeit , Folgetherapien

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

18. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Anlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B?

Zeitpunkt der Transplantation CAR T zell Gabe: Tag 0 , Tag 100, 6 Monate 1 Jahr dann jährlich lebenslang

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

19. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten zu Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B erhoben? Lebenslang

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

Patient/Angehöriger Ärzte / Therapeuten Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

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

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

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

nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: Manual , siehe <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>

23. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

nein ja ja, als Anlage beigefügt /
öffentlich verfügbar unter folgender URL: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>

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

nein ja

25. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die registrierten Patienten?

nein ja grundsätzlich alle Stammzelltransplantierten Patienten

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

26. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein ja keine Audits , kein Monitoring teilweise

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

27. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?

Querries, Plausibilität , keine Audits aur JACIE

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

28. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?

nein ja teilweise

Ggf. Verweis auf Dokument:

29. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Rein akademisches Register

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein ja unklar

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

Innerhalb von ca. ____1-2(je nach Umfang)____ Monaten

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

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

und mit folgender Frist: _____ Monate

33. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B in Hinblick auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

34. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B entstehen?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

35. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

36. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

nein ja, und zwar (bitte erläutern):UPNs

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

38. Bestehen in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Teil 3: Registrierte Patienten

39. Sind in ihrem Patientenregister Patienten aus Deutschland mit DLBCL, PMBCL und FL3B und wenn ja, wie viele?

- nein ja, und zwar: ___ (muss ich schauen , eigentlich alle die in Deutschland autolog oderallogene in den letzten 40 Jahren transplantiert wurden _____ (Anzahl), erfasst seit ca 40 Jahren _____

40. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B?

- nein ja unklar

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: alle Zentren melden Ihre Patienten

41. Sind in ihrem Patientenregister Patienten aus Deutschland mit DLBCL, PMBCL und FL3B, die keine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben?

- nein ja, und zwar ungefähr __siehe oben , CAR T zellen erst seit 2018__ (Anzahl) Patienten

42. Falls Sie mit „ja“ geantwortet haben, sind die erhobenen Daten bei Patienten mit CAR-T-Zelltherapien und denen ohne diese Therapie konsistent/gleichartig?

- nein ja vorraussichtlich , follow up ist noch zu kurz

Anhang B Rückmeldung zum Verbund der Klinischen Krebsregister Deutschland**Fragebogen für Patientenregister**

zu erwachsenen Patienten mit CAR-T-Zelltherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B)

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch zu Zwecken einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a (3b) SGB V in Hinsicht auf die genannte Patientenzielgruppe (Erwachsene mit DLBCL, PMBCL, FL3B) geeignet sein könnte.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

Bitte kreuzen Sie die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Sind in Ihrem Patientenregister Daten zu erwachsenen Patienten mit DLBCL (C83.3²), PMBCL (C85.2) und FL3B (C82.4) dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
2. Sind in Ihrem Patientenregister bei Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B CAR-T-Zelltherapien dokumentiert?
 nein ja (in der Regel ja) noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___
3. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B alternative Therapien zu einer CAR-T-Zelltherapie dokumentiert?

² ICD 10 Codes in Klammern

- nein ja (in der Regel ja) noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Da nicht immer eine sichere Aussage zu Rezidiven vorliegt oder die Therapielinien auch unvollständig gemeldet werden, lässt sich nicht sicher sagen, ob und wann es sich um alternative Therapien zur CAR-T-Zelltherapie handelt.

4. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____
5. Ist aus der Dokumentation in Ihrem Register für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B die Therapielinie eindeutig ersichtlich?
 teilweise nein teilweise ja
6. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B Labordaten dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____
7. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B Pathologiebefunde dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____
8. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B molekulargenetische Tumorbefunde dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab **2022, ab**

3.0.0 onkologischer BDS

9. Sind in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B Bildgebungsbefunde dokumentiert?
 nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____
10. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B auch Daten zu PRO (Patient Reported Outcomes) oder gesundheitsbezogener Lebensqualität (Health-related QoL)?
 nein (in der Regel nein) ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

11. Falls Sie die vorhergehende Frage bejaht haben oder eine entsprechende Erhebung solcher Daten beabsichtigen, bitte führen Sie auf, welche Skalen / Erhebungsinstrumente Sie dafür einsetzen (wollen)?

-

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

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

Datumsangaben sind obligat für Diagnose, Morphologie, Therapiebeginn und -ende sowie für therapierelevante Änderungen des Erkrankungsstatus (Rezidiv, Progress)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

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

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

Wirkstoff, Datum und Änderung der Therapie sind vorhanden, aber keine Dosisangaben.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

14. Werden unerwünschte Ereignisse bei den Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B systematisch erfasst?

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

Lt. Basisdatensatz ist für Systemische Therapie die Angabe v. Nebenwirkungen nach CTC Grad vorgesehen, diese werden jedoch nicht systematisch gemeldet.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

teilweise nein teilweise ja

16. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patienten?

nein

ja

ja, in Form von ICD 10 Codierungen

17. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation bei Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Tumorstatus (Remission/ Progression/ Rezdiv), Life-Status

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Landeskrebsregistergesetze

18. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Anlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B?

Diagnose, histologische Sicherung, Therapiebeginn, Therapieende, Änderung im Verlauf einer Tumorerkrankung (wie beispielsweise das Auftreten von Rezidiven, Metastasen, Voranschreiten der Tumorerkrankung, teilweise oder vollständige Tumorremission und Nebenwirkungen), Tod

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Landeskrebsregistergesetze

19. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten zu Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B erhoben?

Unterschiede je nach Krebsregister; meistens bis zum Tod des Patienten

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

- Patient/Angehöriger Ärzte / Therapeuten Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Ärzte/Melder melden zu definierten Meldeanlässen die Daten an das Klinische Krebsregister, wo sie von Medizinischen Dokumentaren in die Tumordokumentationsdatenbank übertragen werden. Prüfarzte stehen den Eingebenden zur Seite.

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

- nein ja (in der Regel ja) ja, als Anlage

beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL: www.basisdatensatz.de

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

- teilweise nein teilweise ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: *Manual der Krebsregistrierung, Beschlüsse der Plattform §65c, Landeskrebsregistergesetz mit zugehöriger Rechtsverordnung*

23. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

- nein ja (in der Regel ja) ja, als Anlage

beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

<https://www.gekid.de/manual-der-krebsregistrierung>

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

- nein ja

25. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die registrierten Patienten?

- nein ja (in der Regel ja)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Manual der Krebsregistrierung, Beschlüsse der Plattform §65c, Landeskrebsregistergesetz mit zugehöriger Rechtsverordnung

26. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein

ja (in der Regel ja)

teilweise

IT-gestützte Prüfungen, inhaltliche Prüfungen durch Prüfürzte und bei Bedarf Rückfragen bei Meldern

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

27. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?

Fortlaufende Eingabeprüfung, Plausibilitätsprüfungen, Arbeitslisten

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: -

28. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?

nein

ja

teilweise

Ggf. Verweis auf Dokument:

ADT/GEKID-Basisdatensatz

29. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Das Krebsregister arbeitet auf Basis eines gesetzlichen Auftrags, für Datennutzungen wurde ein Beirat eingerichtet, der über die Freigabe entscheidet

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Landeskrebsregistergesetze

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

- nein ja (in der Regel ja) unklar

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

Innerhalb von ca. 3 Monaten (*Antworten variieren von 1 Monat bis zu 12 Monaten*)

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

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

Nur im Rahmen der gesetzlichen Aufgaben und des Merkmalsumfangs des ADT/GEKID-Basisdatensatzes

und mit folgender Frist: _____ - _____ Monate

33. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B in Hinsicht auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?

- sehr gut gut (in der Regel) befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Sehr gut in Bezug auf Patient:innen mit Wohnsitz im Bundesland, bisher mangelhaft für auswärtige Patient:innen

34. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B entstehen?

- sehr gut gut (in der Regel gut) befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Vollständigkeit ist abhängig vom Meldeanlass und vom Leistungserbringer

35. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B?

sehr gut teilweise gut teilweise befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Heterogene Meldungen, Progressionen/Transformationen sind nicht immer vollständig und einheitlich dokumentiert – manchmal als Progression, manchmal als Mehrfachtumor

36. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut teilweise gut teilweise befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Einschätzung begründet sich auf die unterschiedlichen Anfänge der einzelnen Meldungen von Therapiedaten.

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

nein ja, und zwar (bitte erläutern):

Record-Linkage-Verfahren mit Kontrollnummern

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: *Manual der Krebsregistrierung | GEKID - Homepage*

38. Bestehen in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja (in der Regel ja)

