

Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'ABD-KONZEPT' is written in white on the 16th square.

ABD-KONZEPT

Projekt: A25-140

Version: 1.1

Stand: 31.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2185

DOI: 10.60584/A25-140_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.11.2025

Interne Projektnummer

A25-140

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A25-140_V1.1

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-140_V1.1.

Schlagwörter

Pirtobrutinib, Lymphom – Mantelzell, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Pirtobrutinib, Lymphoma – Mantle Cell, Registries, Benefit Assessment, Concept

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

Beteiligung von Betroffenen

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

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Katharina Hirsch
- Ulrike Lampert
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Kurzfassung	x
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
5 Ergebnisse	8
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib	8
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	9
5.3 Verfügbare Datenquellen	11
5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Pirtobrutinib	12
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	13
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	14
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	14
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	15
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	15
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	18
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	18
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register	18
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....	25
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	25
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	25
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	25
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	26
5.5.3 Auswertung der Daten	34

6	Fazit	38
7	Literatur	42
Anhang A	Dokumentation der Informationsbeschaffung (nach Indikationsregistern)	50
Anhang B	Suchstrategien	51
B.1	Bibliografische Datenbanken	51
B.2	Studienregister	51
Anhang C	Rückmeldung zum EMCL-Register	53
Anhang D	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register	73
Anhang E	Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und den Komparatoren für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen	76
Anhang F	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	xviii
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	10
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen zu Pirtobrutinib.....	12
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	15
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	38
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	50
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register	73
Tabelle 8: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen.....	76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Komparatoren von 1:1)	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
BCR	B-Zell-Antigen-Rezeptor
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	chimärer Antigen-Rezeptor
(e)CRF	(electronic) Case Report Form ([elektronischer] Erhebungsbogen)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom
CTIS	Clinical Trials Information System
DLBCL	Diffuse large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DRST	Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA	European Medicines Agency
EMCL	European Mantle Cell Lymphoma Network
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
EU-HTA	europaweites Health-Technology-Assessment
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLA	German Lymphoma Alliance
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index
HMA-EMA/RWD-Catalogues	Heads of Medicines Agencies – European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iOMEDICO	International Organisation of Medical Oncology
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz

Abkürzung	Bedeutung
IKSZ	Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien
KC Onkologie	Kompetenz-Centrum Onkologie
KI	Konfidenzintervall
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KRDZuG	Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
Max	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
Min	Minimum
n. b.	nicht berechenbar
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-NHL-HG29	Quality of Life Questionnaire Non-Hodgkin Lymphoma High Grade 29
R-BAC	Rituximab in Kombination mit Bendamustin und Cytarabin
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
R-FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron in Kombination mit Rituximab
RMP	Risk Management Plan
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
UE	unerwünschtes Ereignis
VRCAP	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 06.11.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b Sozialgesetzbuch (SGB) V zu Pirtobrutinib beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Pirtobrutinib in der Behandlung Erwachsener mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

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

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Rituximab,
- Lenalidomid ± Rituximab,

- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab),
- Ibrutinib,
- Temsirolimus,
- Brexucabtagen Autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien),
- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
- Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
- Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder R-Bendamustin ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM stellt zudem eine intensive Therapie dar, welche unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht kommt. R-Bendamustin stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.
- Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.

- Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

Methoden

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

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

Ergebnisse

Laufende Datenerhebungen

Die Studie BRUIN handelt es sich um eine laufende, nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Die Studie besteht aus 3 Teilen: In Phase 1 (Dosisescalationsphase) wurde die empfohlene Phase-2-Dosis bestimmt. In Phase 1b (Dosisexpansionsphase) wurde Pirtobrutinib entweder in Kombination mit Venetoclax oder in Kombination mit Rituximab und Venetoclax untersucht. In Phase 2 der Studie erfolgt die Bewertung einer Monotherapie mit Pirtobrutinib in der empfohlenen Phase-2-Dosis.

Im Phase-2-Teil wurden die Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von ihrer Erkrankung und Vortherapie in 1 von 7 Kohorten eingeschlossen, darunter in die Kohorte 1 und Kohorte 7

auch Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die zuvor eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben.

Die Studie J2N-MC-JZ01 ist eine von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) beauftragte laufende 1-armige Extensionsstudie (PMR 4389-2) unter dem Masterprotokoll J2N-MC-JZNY zur Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie BRUIN behandelt wurden.

Die Studie J2N-MC-JZNJ ist eine laufende, nicht kontrollierte Phase-2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei chinesischen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien, darunter auch bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom nach vorheriger BTK-Inhibitor-Therapie.

Bei der Studie J2N-MC-JZ02 handelt es sich um eine noch laufende 1-armige Extensionsstudie unter dem Masterprotokoll J2N-MC-JZNY zur Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie J2N-MC-JZNJ behandelt wurden.

Keine der identifizierten Studien ist auf den notwendigen Vergleich von Pirtobrutinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angelegt. Insgesamt sind die derzeit laufenden Datenerhebungen nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu schließen.

Abgeschlossene oder geplante Datenerhebungen

Es wurden durch die Recherche keine abgeschlossenen oder geplanten Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

Indikationsregister

Es wurden über die Suche insgesamt 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation Mantelzell-Lymphom eingeschlossen werden: EMCL-Register, GLA-Register, RUBIN-Register und klinische Krebsregister.

Im European-Mantle-Cell-Lymphoma-Network(EMCL)-Register werden seit 2016 erwachsene Patientinnen und Patienten mit dem Vorliegen eines Mantelzell-Lymphoms, unabhängig vom individuellen Behandlungszeitpunkt, registriert. Die Datenerhebung kann sowohl retrospektiv als auch prospektiv erfolgen. Ziel des Registers ist es, ein besseres Verständnis von Krankheitsverläufen unter Anwendung von verschiedenen Behandlungsmodalitäten und -sequenzen zu entwickeln. Patientinnen und Patienten werden in mehreren Ländern Europas sowie in Israel und in Ägypten rekrutiert. Erhoben werden u. a. Daten zu Demografie, Krankheitsmerkmalen, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Vitalstatus, Therapien und – projektspezifisch definiert – zu Nebenwirkungen und patientenberichteten Endpunkten (PROs).

Das German-Lymphoma-Alliance(GLA)-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der GLA mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform zur Sammlung von Daten von Patientinnen und Patienten mit malignem Lymphom (ausgenommen Morbus Hodgkin ohne gleichzeitige HIV-Infektion, multiples Myelom und chronisch lymphatische Leukämie) oder mit verwandter lymphoproliferativer Erkrankung zu schaffen. In das Register eingeschlossen werden können alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein malignes Lymphom diagnostiziert wurde, und das unabhängig vom individuellen Behandlungszeitpunkt während des Krankheitsverlaufs. Unter dem Dach des GLA-Registers werden Daten bereits bestehender Register (darunter des EMCL-Registers) eingebunden. Daten von in Deutschland neu registrierten Patientinnen und Patienten können direkt in das GLA-Register eingegeben werden. Erhoben werden patientenbezogene Daten u. a. zu Komorbiditäten, Gesamtüberleben, Therapien und – projektspezifisch – zu Nebenwirkungen und PROs. Sofern verfügbar, werden Daten zum früheren Krankheitsverlauf retrospektiv erfasst.

Das RUBIN-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) mit dem Ziel betrieben, Daten über die antineoplastische Behandlung von hämatologischen Malignomen in Deutschland zu erfassen. Das Register ist die Fortsetzung des in 2019 abgeschlossenen Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN). Eingeschlossen werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, follikulärem Lymphom, Mantelzell-Lymphom, Marginalzonen-Lymphom oder Morbus Waldenström. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register werden Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Vortherapien (sofern vorhanden) erfasst. PRO-Daten sollen über eine Dauer von 1 Jahr erhoben werden.

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten. Die klinischen Krebsregister sollen demnach grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen. Durch diese länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den jeweiligen Strukturen der 15 Krebsregister. Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDaZuG) wurde die Zusammenführung der Daten der Landeskrebsregister auf Bundesebene in 2 Stufen geregelt. In Stufe 1 wurde der von den Landeskrebsregistern an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) zu übermittelnde Datensatz seit Anfang 2023 um verschiedene klinische Daten, insbesondere um Angaben zur Therapie und zum Verlauf der Erkrankung, erweitert. In Stufe 2 wurde ein Konzept zur Schaffung einer Plattform (PLATO 2) entwickelt, die eine bundesweite anlassbezogene Zusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern und eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten (Data Linkage) ermöglichen soll. Das Konzept eröffnet allerdings nicht die Möglichkeit kurzfristiger Datensatzanpassungen und -erweiterungen, insofern diese fragestellungsspezifisch erforderlich sind und die notwendigen

Daten nicht über Verknüpfung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität verfügbar sind. Aus diesem Grund eignen sich die klinischen Krebsregister in ihrer derzeitigen Form nicht als primäre Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür lediglich eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage. Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten weitere potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die zu vergleichenden Behandlungsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle.

Für eine zeitnahe AbD zu Pirtobrutinib erscheint zum jetzigen Zeitpunkt das EMCL-Register aus folgenden Gründen die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein:

Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel (Beginn: 21.08.2023) im EMCL-Register durchgeführt wird, bietet es sich an, diese verfügbare funktionsfähige Dateninfrastruktur zu nutzen und die AbD zu Pirtobrutinib ebenfalls im EMCL-Register durchzuführen. Hierbei ist es sinnvoll, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bereits verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (darunter z. B. Operationalisierungen) zu übernehmen. Im Sinne der Realisierbarkeit der AbD eröffnet die Durchführung im EMCL-Register zusätzlich die Möglichkeit, Patientinnen und Patienten (ab der Drittlinie) in die Kontrollgruppe einzuschließen, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel mit einem der für das vorliegende Konzept vom G-BA genannten Komparatoren (inklusive Brexucabtagen Autoleucel) behandelt werden.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD zu Pirtobrutinib ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO-Schema unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

In der vorliegenden Fragestellung ist primäres Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Basierend auf den Ergebnissen der Studie BRUIN zu Pirtobrutinib und den publizierten Überlebenszeiten zu den vom G-BA benannten Therapieoptionen (Komparatoren) im Rahmen einer individualisierten Therapie ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre. Demnach sollten die Patientinnen und Patienten in der AbD mindestens für eine Dauer von 36 Monaten nachbeobachtet werden sollten.

Da die vorhandenen Daten zu Pirtobrutinib und zu den Komparatoren keine hinreichenden Informationen für eine orientierende Fallzahlschätzung liefern (siehe hierzu unten), erfolgt im Rahmen der Konzepterstellung zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlszenarien. Es werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die anhand der potenziell für eine AbD zu Pirtobrutinib zur Verfügung stehenden Patientenzahl im zu bewertenden Anwendungsgebiet (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Gemäß dem IQWiG-Bericht G25-26 zur Einschätzung der Patientenzahlen sind ca. 130 bis 172 Patientinnen und Patienten mit einem rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom nach Erstlinientherapie mit einem BTK-Inhibitor in Deutschland zu erwarten. Angemerkt wird jedoch, dass die berichteten Patientenzahlen niedriger liegen als die, die sich bei vollständiger Berücksichtigung aller relevanten Kriterien des Anwendungsgebiets ergeben würden. Darüber hinaus eröffnet das EMCL-Register als europäisches Register die Möglichkeit, sowohl deutsche Zentren als auch Zentren außerhalb Deutschlands einzubinden, um so die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen und Patienten für die AbD zu gewährleisten. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Versorgungssituation in jenen Zentren außerhalb Deutschlands, aus denen Daten bezogen werden sollen, hinreichend mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar ist. Bei Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands ist von einer Anzahl von Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet auszugehen, die die für Deutschland geschätzte (niedrig angesetzte) Patientenzahl deutlich übersteigt.

Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Gesamtüberlebens – dargestellt, die bei der im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahl mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Es werden die Stichprobengrößen $N = 200$, $N = 300$ und $N = 400$ gewählt. Für die Kontrollgruppe werden Anteile verstorbener Patientinnen und Patienten (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 50 %, 60 % und 70 % zu Monat 36 angenommen. Für die Interventionsgruppe werden die sich jeweils ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 50 %, bis 60 % bzw. bis 70 % dargestellt.

Des Weiteren wurden den Schätzungen übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$ mit 1-seitigem Test) und die verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) zugrunde gelegt. Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen wurden mit SAS 9.4 unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 vorgenommen. Die orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien für eine potenzielle AbD zu Pirtobrutinib basiert dabei auf Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Eine Unsicherheit ergibt sich daraus, dass sich der Stellenwert der Therapie mit Pirtobrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet je nach Therapielinie unterscheidet: Pirtobrutinib kann in verschiedenen Therapielinien (vor chimärer-Antigen-Rezeptor[CAR]-T-Zell-Infusion, mit CAR-T-Zell-Infusion [als Brückentherapie] und nach CAR-T-Zell-Infusion) und bei Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht infrage kommt, eingesetzt werden. Dadurch ist die Abschätzung, wie sich die Patientinnen und Patienten wahrscheinlich auf die zu vergleichenden Gruppen verteilen werden, erschwert. Aus diesem Grund werden Rekrutierungsverhältnisse von 3:1, 1:1 und 1:3 (Intervention zu Komparatoren) betrachtet.

Es ergibt sich ein in einer AbD minimal aufdeckbarer Effekt mit einer Spanne von $HR = 0,23$ bis $HR = 0,34$. Zum Beispiel kann bei einer Stichprobengröße von insgesamt 300 Patientinnen und Patienten und einem Verteilungsverhältnis zwischen den Gruppen von 1:1 (Intervention zu Komparatoren), einem Ereignisanteil von 60 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 50 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,32 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind allgemeine methodische Anforderungen an die Generierung von versorgungsnahen Daten und die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Eine weiterführende wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung im Kontext nicht randomisierter vergleichender Studien findet sich im Rapid Report A25-13 („Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“).

Die Planung der Auswertung solcher Studien und folglich auch der Registerstudie für die AbD zu Pirtobrutinib umfasst die Erstellung eines detaillierten statistischen Analyseplans (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt eine adäquate Adjustierung für potenzielle Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig, alle wesentlichen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Nach derzeitigem Stand kann gemäß Rapid Report A25-13 ein Propensity-Score-Verfahren unter bestimmten Bedingungen eine geeignete Methode zur Adjustierung für Confounder sein und zu interpretierbaren Ergebnissen führen. Dabei sind u. a. die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur zur Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist eine mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Aufgrund dessen ist insbesondere die Verwendung zu definierender Schwellenwerte für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität notwendig.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Pirtobrutinib hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden
I(ntervention)	Pirtobrutinib
C(omparison)	Individualisierte Therapie^{a, b, c} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab^d ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)^d ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)^d ▪ Ibrutinib^e ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen Autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)^f ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Blutungen - Herzerkrankungen - Infektionen

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

a. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). d. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar. e. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt. f. Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; HTA: Health Technology Assessment; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Pirtobrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel im EMCL-Register durchgeführt wird, bietet es sich an, diese verfügbare funktionsfähige Dateninfrastruktur zu nutzen und die AbD zu Pirtobrutinib ebenfalls im EMCL-Register durchzuführen. Dabei ist es sinnvoll, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bereits verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen zu übernehmen. Dies schließt eine im EMCL-Register projektspezifisch umsetzbare und für die AbD notwendige Erweiterung des Datensatzes (um PROs und unerwünschte Ereignisse [UEs]) ein.
- Es ist grundsätzlich denkbar, dass für die Kontrollgruppe der AbD zu Pirtobrutinib retrospektive Daten, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel in ausreichender Qualität erhoben wurden, verwendet werden können. Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel jedoch nur Patientinnen und Patienten umfasst, die bereits 2 oder mehr systematische Therapien (einschließlich BTK-Inhibitor) erhalten haben und für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist, bilden die bislang erhobenen Daten die für die AbD zu Pirtobrutinib relevante Kontrollgruppe nicht vollständig ab.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde daher eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Pirtobrutinib auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahl und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.
 - Das EMCL-Register bietet die Möglichkeit, sowohl Zentren in Deutschland als auch Zentren außerhalb Deutschlands einzubinden. In diesem Fall ist von einer Patientenzahl auszugehen, die die für Deutschland geschätzte (niedrig angesetzte) Patientenzahl von ca. 130 bis 172 pro Jahr deutlich übersteigt.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts (Index-Datum [t_0]) der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber einer Behandlung mit bestehenden Therapiealternativen zulässt. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu den derzeit laufenden Studien ist auch keine Verbesserung dieser Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung von vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehenden Evidenzlücken zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im zu bewertenden Anwendungsgebiet – sinnvoll, eine AbD zu durchzuführen.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß den derzeitigen gesetzlichen Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen Erhebung potenziell relevanter Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, um unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese einen ausreichend großen Effekt zu zeigen. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die notwendige Fallzahl deutlich reduzieren und so die Machbarkeit der AbD erhöhen.

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Pirtobrutinib

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

Mit Beschluss vom 06.11.2025 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Pirtobrutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden, eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zuge mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Pirtobrutinib liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 07.08.2025 vor [4,5].

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

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

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Pirtobrutinib in der Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

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

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Rituximab,
- Lenalidomid ± Rituximab,
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab),
- Ibrutinib,
- Temsirolimus,
- Brexucabtagen Autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien),

- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
- Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
- Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder R-Bendamustin ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM stellt zudem eine intensive Therapie dar, welche unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht kommt. R-Bendamustin stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.
- Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.
- Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 06.11.2025 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Pirtobrutinib beauftragt.

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

Änderung im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 31.03.2026 ersetzt die Version 1.0 des AbD-Konzepts vom 05.02.2026. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 enthalten:

- In der Kurzfassung und in Kapitel 2 wurde die jeweils falsch dargestellte Therapieoption R-Bendamustin im Rahmen der individualisierten Therapie in „Bendamustin + Rituximab“ korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit des AbD-Konzepts.

4 Methoden

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

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Pirtobrutinib

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

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

In den folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Pirtobrutinib gesucht:

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

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

Recherche nach Indikationsregistern

Als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern wird das Rechercheergebnis des IQWiG-Auftrags A21-130 (Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung; Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen; Stand März 2022) [6] herangezogen und darauf aufbauend eine Update-Recherche durchgeführt.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

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

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

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

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

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

Für die Beurteilung der Eignung identifizierter Indikationsregister für Mantelzell-Lymphome wurde auf Informationen aus der bereits laufenden AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7] und auf aktuelle AbD-Konzepte in der Indikation DLBCL zurückgegriffen, da in diesen bereits eine Prüfung der Eignung erfolgte (A25-05 [8], A25-06 [9] und A25-07 [10], Stand: 16.04.2025). Darüber hinaus wurden die Betreiber des European-Mantle-Cell-Lymphoma-Network(EMCL)-Registers kontaktiert und darum gebeten, einen von ihnen bereits für das AbD-Konzept zu Brexucabtagen Autoleucel [6] beantworteten Fragebogen zu aktualisieren.

Informationsbewertung

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

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

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

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

- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Konzeptentwicklung

Basierend auf den Eignungsprüfungen der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die in den Rapid Reports A19-43 [2] und A25-13 („Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ [11]) beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnahe Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib

Die Zulassung von Pirtobrutinib basiert auf Daten der pivotalen offenen, 1-armigen Phase-1/2-Studie BRUIN (NCT03740529). In der Studie BRUIN wurden vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien, einschließlich Mantelzell-Lymphom, untersucht. Aus der Studie BRUIN liegen keine vergleichenden Daten von Pirtobrutinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard vor.

Im Rahmen der Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung soll der pU zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom bis zum 31. Dezember 2026 Daten der Phase-III-Studie BRUIN-MCL-321 (NCT04662255) vorlegen. Bei der Studie BRUIN-MCL-321 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die bereits mindestens 1 Therapielinie erhalten haben, allerdings noch nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Das derzeit zugelassene Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib umfasst Patientinnen und Patienten mit einem rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Aus der Studie BRUIN-MCL-321 ist daher keine weitergehende Evidenz für Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom nach BTK-Inhibitor-Therapie erwartbar.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pU in Modul 4 A des Dossiers für den Endpunkt Gesamtüberleben einen indirekten Vergleich mittels Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkompator auf Basis der Studie BRUIN und der retrospektiven Beobachtungsstudie SCHOLAR-2 vorgelegt. Diese Auswertung wurde in der Nutzenbewertung als nicht sachgerecht erachtet.

Darüber hinaus wurden in der im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit durchgeführten Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Pirtobrutinib für das vorliegende Indikationsgebiet keine weiteren vergleichenden Studien identifiziert.

Anhand der zulassungsbegründenden Unterlagen, den Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung und den vorgelegten Daten zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind somit keine vergleichenden Daten für die Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation verfügbar bzw. zu erwarten [12].

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation

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

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Das Mantelzell-Lymphom wird histologisch als indolentes B-Zell-Lymphom klassifiziert, zeigt bei einem Teil der Patientinnen und Patienten jedoch einen aggressiven Verlauf mit medianen Überlebenszeiten von 3 bis 5 Jahren. Für die Erkrankung kennzeichnend ist die chromosomale Translokation t(11;14)(q13;q32), die zur Überexpression von Cyclin D1 führt. In 95 % der Fälle lässt sich Cyclin D1 nachweisen. Diagnostiziert wird das Mantelzell-Lymphom vorrangig erst in fortgeschrittenen Stadien [13,14]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die Patientinnen und Patienten im Mittel 65 Jahre alt und überwiegend männlich (ca. 75 %) [13]. Hochrisikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung sind TP53-Mutationen, eine blastoide und pleomorphe Morphologie sowie ein hoher Ki-67-Proliferationsindex (> 30 %) [14].

Das klinische Bild ist heterogen. Es zeigt sich meist eine generalisierte Lymphadenopathie, zum Teil mit einer Splenomegalie [14,15]. In etwa 80 % bis 90 % liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, mit einer leukämischen Ausschwemmung in ungefähr 20 % bis 30 % der Fälle. Extranodale Manifestationen (z. B. im Magen-Darm-Trakt) treten häufiger als bei anderen indolenten Lymphomen auf [14]. Das primäre Therapieziel ist das Erreichen einer Langzeitremission mit gleichzeitiger Verlängerung der Überlebenszeit [13]. Obschon sich unter der initialen Therapie hohe Ansprechraten zeigen, treten häufig Rezidive auf [16]. Bei einem Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie, einschließlich BTK-Inhibitor-Therapie, ist die Evidenz im zu bewertenden Anwendungsgebiet limitiert. In aktuellen europäischen Empfehlungen werden zur Behandlung eines rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms unterschiedliche Therapieoptionen genannt, darunter eine Behandlung mit Pirtobrutinib [17,18].

Pirtobrutinib ist ein reversibler, nicht-kovalenter Inhibitor von BTK, ein wichtiges Signalprotein im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR). In B-Zellen führt die BTK-Signalübertragung zum Überleben und zu der Proliferation von B-Zellen und ist für die Adhäsion, Migration und

Chemotaxis der Zellen erforderlich. Pirtobrutinib bindet dabei sowohl an die Wildtyp-BTK als auch an BTK mit C481-Mutationen und hemmt dadurch die BTK-Kinase-Aktivität [19].

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

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden
I(ntervention)	Pirtobrutinib
C(omparison)	Individualisierte Therapie^{a, b, c} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab^d ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)^d ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)^d ▪ Ibrutinib^e ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen Autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)^f ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Blutungen - Herzerkrankungen - Infektionen

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrsseitige Tabelle)

a. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). d. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar. e. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt. f. Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; HTA: Health Technology Assessment; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab

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

5.3 Verfügbare Datenquellen

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

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

5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Pirtobrutinib

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden jeweils auf der Webseite der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 13.11.2025). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [20] und der Risk Management Plan (RMP) [21] von Pirtobrutinib berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter von Pirtobrutinib [22], dem Multi-discipline Review [23] und den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [24] extrahiert.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 12.11.2025, Suchstrategien in Anhang B).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zusätzlich auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 13.11.2025). Es wurde das durch den pU eingereichte Dossier zu Pirtobrutinib (Modul 4 A) [25], die Dossierbewertung des IQWiG [26] sowie der Beschluss des G-BA [4,5] im vorliegenden Anwendungsgebiet gesichtet.

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

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 4 Datenerhebungen und eine integrierte Sicherheitsanalyse identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen zu Pirtobrutinib

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen	Publikation und sonstige Dokumente
Laufende Datenerhebungen				
BRUIN (LOXO-BTK-18001)	ja [20,21]	ja [27-29] / nein	ja [4,5,26]	ja [25,30-33]
J2N-MC-JZNJ	ja [20,21]	ja [34] / nein	nein	ja [34]
J2N-MC-JZ01 (PMR 4389-2)	ja [22-24]	ja [35] / nein	nein	nein
J2N-MC-JZ02	nein	ja [36] / nein	nein	nein
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PMR: Post-Marketing Requirement				

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende Datenerhebungen

BRUIN (LOXO-BTK-18001)

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Die Studie BRUIN war Grundlage für die bedingte Zulassung von Pirtobrutinib durch die Europäische Kommission.

Die Studie besteht aus 3 Teilen:

- In **Phase 1** (Dosisescalationsphase) wurde die empfohlene Phase-2-Dosis bestimmt.
- In **Phase 1b** (Dosisexpansionsphase) wurde Pirtobrutinib in Kombination mit Venetoclax und Pirtobrutinib in Kombination mit Rituximab und Venetoclax untersucht.
- In **Phase 2** erfolgt die Bewertung einer Monotherapie mit Pirtobrutinib in der empfohlenen Phase-2-Dosis.

Im Phase-2-Teil wurden die Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von ihrer Erkrankung und der Vortherapie in 1 von 7 Kohorten eingeschlossen, darunter auch 152 Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die zuvor eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten hatten (N = 124 [Kohorte 1], N = 28 [Kohorte 7]). Primärer Endpunkt des Phase-2-Teils ist die Gesamtansprechrate. Weitere Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Da die Studie BRUIN nicht vergleichend angelegt ist, ist sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

J2N-MC-JZ01

Die Studie J2N-MC-JZ01 ist eine von der FDA beauftragte laufende 1-armige Extensionsstudie (PMR 4389-2) unter dem Masterprotokoll J2N-MC-JZNY (NCT06876649 [37]) mit dem Ziel der Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie BRUIN behandelt wurden.

Die Studie J2N-MC-JZ01 ist nicht vergleichend angelegt und folglich nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

J2N-MC-JZNJ

Bei der Studie J2N-MC-JZNJ handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte Phase-2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei chinesischen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien, darunter auch bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom nach vorheriger Therapie mit einem BTK-Inhibitor. Primärer Endpunkt ist die

Gesamtansprechrate, sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Da die Studie J2N-MC-JZNJ nicht vergleichend angelegt ist, ist sie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

J2N-MC-JZ02

Bei der Studie J2N-MC-JZ02 handelt es sich um eine laufende 1-armige Extensionsstudie unter dem Masterprotokoll J2N-MC-JZNY (NCT06876649 [37]) für die Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie J2N-MC-JZNJ behandelt wurden.

Die Studie J2N-MC-JZ02 ist nicht vergleichend angelegt und folglich nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Abgeschlossene oder geplante Datenerhebungen

Es wurden durch die Recherche keine abgeschlossenen oder geplanten Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wurden 4 laufende Datenerhebungen identifiziert. Da alle Studien 1-armig sind, liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten von Pirtobrutinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien nicht geeignet, die bestehende Evidenzlücke zu schließen. Abgeschlossene oder geplante Datenerhebungen wurden nicht identifiziert.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 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 einer studienindividuellen Datenerhebung primär Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung dafür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. auch die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der entsprechenden Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

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

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern das Rechercheergebnis des IQWiG-Auftrags A21-130 (Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung; Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen; Stand März 2022) [6] herangezogen und eine entsprechende Update-Recherche durchgeführt (zur Dokumentation der Informationsbeschaffung und zu den Suchstrategien siehe Anhang A und Anhang B). Für die auf diese Weise identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche: 12.11.2025) wurde in einem nächsten Schritt geprüft, ob sie gemäß Einschlusskriterien eine potenzielle Datenquelle für die AbD darstellen.

Über diese Suche wurden 4 Register identifiziert, in die jeweils Patientinnen und Patienten in der Indikation Mantelzell-Lymphom eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern^a

	Verfügbare Dokumente ^b		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
EMCL-Register	nein	ja [38]	ja [7,39-42]
GLA-Register	nein	ja [43]	ja [44,45]
RUBIN-Register	nein	ja [46]	nein
klinische Krebsregister	nein	nein	ja [47-51]
a. nach Anwendung der oben genannten Einschlusskriterien			
b. um Dokumente ergänzt, die von den Registerbetreibenden im Rahmen der Konzepterstellung zur Verfügung gestellt wurden			
EMCL: European Mantle Cell Lymphoma Network; GLA: German Lymphoma Alliance			

Neben diesen 4 Indikationsregistern werden die Einschlusskriterien auch durch das Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [52] und das Deutsche Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST) [53] erfüllt. Bei beiden Registern handelt es sich um Prozedurenregister, die für Pirtobrutinib keine Daten und für die Vergleichsseite ausschließlich Daten für Brexucabtagen Autoleucel und Stammzelltransplantationen erheben. Demnach eignen sich beide Register nicht als primäre Datenquelle für die AbD zu Pirtobrutinib und werden daher im Folgenden nicht weiter charakterisiert.

5.4.2 Charakterisierung der Register

EMCL-Register

Im European-Mantle-Cell-Lymphoma-Network(EMCL)-Register werden seit 2016 erwachsene Patientinnen und Patienten mit dem Vorliegen eines Mantelzell-Lymphoms, unabhängig vom individuellen Behandlungszeitpunkt, registriert. Die Datenerhebung kann sowohl retrospektiv

als auch prospektiv erfolgen. Ziel des Registers ist es, ein besseres Verständnis von Krankheitsverläufen unter Anwendung von verschiedenen Behandlungsmodalitäten und -sequenzen zu entwickeln. Patientinnen und Patienten werden in mehreren Ländern Europas sowie in Israel und in Ägypten rekrutiert. Erhoben werden u. a. Daten zu Demografie, Krankheitsmerkmalen, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Vitalstatus, Therapien und – projektspezifisch definiert – zu Nebenwirkungen und patientenberichteten Endpunkten (PROs).

Für die Konzepterstellung wurden das Registerprotokoll und der annotierte Erhebungsbogen (Case Report Form [CRF]) übermittelt. Laut Angaben der Registerbetreibenden gibt es zudem einen Datenplan / ein Kodierhandbuch und Standard Operating Procedures (SOPs).

Nationale Register mit Rekrutierung in Deutschland

GLA-Register

Das German-Lymphoma-Alliance(GLA)-Register ist seit dem Jahr 2023 aktiv und wird von der GLA mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform für die Sammlung von Daten von Patientinnen und Patienten mit malignem Lymphom (ausgenommen Morbus Hodgkin ohne gleichzeitige HIV-Infektion, multiples Myelom und chronisch lymphatische Leukämie) oder mit verwandter lymphoproliferativer Erkrankung zu schaffen. Eingeschlossen werden können alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein malignes Lymphom diagnostiziert wurde, und das unabhängig von ihrem individuellen Behandlungszeitpunkt während ihres Krankheitsverlaufs. Unter dem Dach des GLA-Registers werden Daten bestehender Register (darunter des EMCL-Registers) eingebunden. Daten in Deutschland neu registrierter Patientinnen und Patienten können direkt in das GLA-Register eingegeben werden. Erhoben werden patientenbezogene Daten u. a. zu Komorbiditäten, zum Gesamtüberleben, zu Therapien und – projektspezifisch definiert – zu Nebenwirkungen und PROs. Sofern verfügbar, werden relevante Daten zum früheren Krankheitsverlauf retrospektiv erfasst. Finanziell unterstützt wird das Register durch verschiedene, auf der Website des GLA-Registers als Sponsoren aufgeführte, pUs.

Für die Konzepterstellung zu Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) und Epcoritamab (A25-07 [10]) lagen das Registerprotokoll und der annotierte Erhebungsbogen (CFR) vor. Gemäß Angaben der Registerbetreibenden gibt es zusätzlich einen Datenplan / ein Kodierhandbuch und SOPs.

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) mit dem Ziel betrieben, Daten über die antineoplastische Behandlung von hämatologischen Malignomen in Deutschland zu erfassen. Dabei handelt es sich um eine Fortsetzung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN). Im TLN-Register wurden die Patientinnen und Patienten bis zum Jahr 2019 beobachtet. Gemäß Registereintrag erfolgt die Weiterbeobachtung und Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten im RUBIN-Register

seit dem 3. Quartal 2023. Eingeschlossen werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit 1 der folgenden Diagnosen: chronisch lymphatische Leukämie, DLBCL, follikuläres Lymphom, Mantelzell-Lymphom, Marginalzonen-Lymphom oder Morbus Waldenström. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das RUBIN-Register werden Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Vorthérapien (sofern vorhanden) erfasst. Für die 3 Endpunkte Ansprechen, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben ist eine Nachbeobachtung von 5 Jahren geplant, PRO-Daten sollen hingegen über eine Dauer von 1 Jahr erhoben werden. Finanziell unterstützt wird das Register durch verschiedene pUs.

Für die Konzepterstellung zu Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) und Epcoritamab (A25-07 [10]) lag das Registerprotokoll vor. Gemäß Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan / ein Kodierhandbuch und SOPs.

Klinische Krebsregister

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten. Die klinischen Krebsregister sollen demnach grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen. Erhoben werden sollen Daten über das Auftreten, die Therapie und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung. Aufgrund der länderspezifischen Umsetzung bestehen allerdings Unterschiede in den jeweiligen Strukturen der 15 Krebsregister: Anteilig wurden bestehende epidemiologische Krebsregister zu klinischen Krebsregistern erweitert, es fand ein Zusammenschluss bestehender einrichtungsbezogener klinischer Krebsregister zu einem gemeinsamen klinischen Krebsregister statt oder es wurden vollständig neue Strukturen geschaffen. Für die Harmonisierung der Daten und strukturierte Zusammenarbeit der Landeskrebsregister wurde ein Expertengremium (sog. „Plattform § 65c“) gegründet. Ziel der Plattform § 65c ist es, unter Beachtung der Bundes- und Landesregelungen, ein möglichst einheitliches Verfahren für die flächendeckende klinische Krebsregistrierung festzulegen.

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDaZuG) wurde die Zusammenführung der Daten der Landeskrebsregister auf Bundesebene in 2 Stufen geregelt. In Stufe 1 wurde der von den Landeskrebsregistern an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) zu übermittelnde Datensatz seit Anfang 2023 um verschiedene klinische Daten, insbesondere um Angaben zur Therapie und zum Verlauf der Erkrankung, erweitert. In Stufe 2 wurde ein Konzept zur Schaffung einer Plattform (PLATO 2) entwickelt, die eine bundesweite anlassbezogene Zusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern und eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten (Data Linkage) ermöglichen soll.

Im Rahmen der Konzepterstellung zu Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) und Epcoritamab (A25-07 [10]) war der öffentlich verfügbare einheitliche onkologische Basisdatensatz einsehbar [50]. Laut Angaben der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan / ein Kodierhandbuch und SOPs.

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

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibenden

Die Eignung der identifizierten nationalen Indikationsregister, GLA-Register, RUBIN-Register und klinische Krebsregister, wurde erst vor Kurzem in den AbD-Konzepten zu den Wirkstoffen Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) sowie Epcoritamab (A25-07 [10]) geprüft und ausführlich beschrieben. Auf erneute Anfragen der Registerbetreibenden wurde daher verzichtet.

Mit den Betreibern des EMCL-Registers wurde ein Videomeeting durchgeführt. Gegenstand des Treffens war u. a. ein Austausch über bisherige praktische Erfahrungen mit der laufenden AbD zu Brexucabtagen Autoleucel im EMCL-Register.

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Die Kontaktpersonen des EMCL-Registers wurden im Anschluss an das Videomeeting gebeten, den bereits für das AbD-Konzept zu Brexucabtagen Autoleucel (A21-130 [6]) beantworteten Fragebogen zu aktualisieren. Dieser bestand aus insgesamt 3 Teilen. Dabei wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung und spezifische Punkte zum Zwecke der Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung angefragt.

Der ausgefüllte Fragebogen des EMCL-Registers ist in Anhang C aufgeführt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

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

EMCL-Register

Das EMCL-Register ist als Indikationsregister auf Basis der im Rahmen der Konzepterstellung vorliegenden Informationen als primäre Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib geeignet.

Im EMCL-Register werden bereits umfangreiche Daten zum Krankheitsverlauf ab Erstdiagnose bis zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder bis Lost to Follow-up abgefragt. Der Datensatz des Registers wurde von einer Expertenrunde des EMCL-Netzwerks entwickelt und wird bei Bedarf jährlich auf Basis neuer Erkenntnisse angepasst. Davon umfasst sind u. a. Daten zu prognostischen Faktoren (z. B. Ki-67-Proliferationsindex und TP53-Mutation) und Therapien. Positiv hervorzuheben ist, dass der Tag der Therapieentscheidung (z. B. über die Entscheidung im Tumorboard) und das Ende jeder Therapielinie, einschließlich Grund für das Ende, erfasst werden. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientenpopulation (ab der Zweitlinie) ist somit möglich. Die Registerbetreibenden geben an, dass der Registerdatensatz aufgrund seines modularen Aufbaus für spezifische Auswertungszwecke innerhalb von 1 bis 3 Monaten ergänzt werden kann.

Es werden alle Daten zu Erstdiagnose, zu jedem Progress und zu jeder Therapielinie über einen elektronischen CRF (eCRF) erfasst. Zudem erfolgt eine jährliche Aufforderung, den Krankheitsstatus zu aktualisieren. Eine Anpassung dieses Beobachtungsintervalls ist gemäß Auskunft der Registerbetreibenden möglich.

Im Register werden als potenzielle Confounder bereits allgemeine und krankheitsspezifische Daten (Komorbiditäten, Alter, Geschlecht, Hematopoietic-Cell-Transplantation-Comorbidity-Index[HCT-CI]-Score, Krankheitsausbreitung und Risikofaktoren, pathologischen Parametern, Krankheitsdauer [für das Rezidiv]) erfasst. Des Weiteren führen die Registerbetreibenden aus, dass die Auswahl analyserelevanter Confounder vor der jeweiligen Analyse im zugehörigen spezifischen statistischen Analyseplan (SAP) nach dem Vorgehen analog zu Pufulete 2022 [54] prospektiv festgelegt wird. Zu allgemeinen Anforderungen an die Adjustierung für Confounder siehe Abschnitt 5.5.3.

Ein Schulungsangebot zur Dateneingabe steht sowohl teilnehmenden Zentren bei Initiierung als auch neuem Erhebungspersonal, ergänzt um Schulungen zur Auffrischung, zur Verfügung. Zusätzlich können weitere projektspezifische Schulungen erfolgen. Ein Qualitätsmanagementsystem existiert.

Laut Angaben der Registerbetreibenden besteht im EMCL-Register die Möglichkeit von Record Linkage, insofern individuelle Identifikationsnummern (unique identifier) vorhanden und die rechtlichen Voraussetzungen für die Verknüpfung mit anderen Datenquellen geschaffen sind. Ein Datenabgleich mit den klinischen Krebsregistern wird zukünftig angestrebt. Zur Nachverfolgung von in der Nachbeobachtung verloren gegangenen Patientinnen und Patienten (Lost to Follow-up) findet ein Datenabgleich mit den Melderegistern statt.

Folgende Punkte sind im Falle der Durchführung der AbD zu Pirtobrutinib im EMCL-Register zu beachten:

Vollzähligkeit

Im EMCL-Register sind laut Angaben der Registerbetreibenden derzeit europaweit insgesamt 2381 Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom dokumentiert, darunter Ende Juni 2025 533 (noch lebende) Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom nach Vortherapie mit mindestens 1 kovalenten BTK-Inhibitor. Darunter wird die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in teilnehmenden Zentren in Deutschland behandelt. Eingesetzt wird Pirtobrutinib in deutschen Zentren sowohl in der Zweitlinie (n = 25) als auch ab der Drittlinie (n = 92).

Die Registerbetreibenden führen aus, dass das EMCL-Register bereits auf ein großes Netzwerk aus Kliniken und großen Arztpraxen zurückgreifen kann und eine Aktivierung weiterer Zentren erfolgt. Sie gehen aus diesem Grund davon aus, dass die Registerdaten zum jetzigen Zeitpunkt bereits repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation sind. Zugleich wird erwähnt, dass eine Abdeckung (und Aktivierung) aller Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland, in denen Pirtobrutinib verordnet werden kann, eine große Herausforderung darstelle. Daher schlagen die Registerbetreibenden u. a. vereinfachte Teilnahmeoptionen für Patientinnen und Patienten an der AbD oder eine Dokumentation der Daten aus kleineren Zentren durch große Zentren (im Sinne einer dezentralen Dokumentation) über Nutzung eines computergestützten Ferneingabesystems (Remote Data Entry) vor (siehe Anhang C).

Für die AbD zu Pirtobrutinib muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe der im EMCL-Register registrierten Patientinnen und Patienten hinreichend repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Eine orientierende Betrachtung von Fallzahlscenarien zu in einer AbD aufdeckbaren Effekten in Abhängigkeit von der Patientenzahl findet sich in Abschnitt 5.5.2.

Erhebungs- und Meldezeitpunkte

Die Datenerhebung im EMCL-Register erfolgt anlassbezogen zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register, zu Beginn und Ende einer Therapielinie und zu Beobachtungsende aufgrund von Tod, Widerruf der Einwilligung oder Lost to Follow-up. Es erfolgt darüber hinaus eine jährliche Aufforderung, den Krankheitsstatus zu aktualisieren. Das Beobachtungsintervall kann gemäß Angabe der Registerbetreibenden angepasst werden (siehe Anhang C).

Für die Durchführung der AbD und zum Zwecke der Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es erforderlich, für beide Behandlungsgruppen einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu wählen. Die Erhebungen sollten mehrfach im Jahr und in standardisierten Intervallen zu definierten Zeitpunkten erfolgen. Eine Erhebung analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7] wäre sachgerecht.

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Eine Erhebung von PRO-Daten (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) ist im EMCL-Register bislang nicht regelhaft vorgesehen, kann gemäß Registerbetreibenden jedoch, analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7], projektspezifisch erfolgen. Langfristig sollen PRO-Daten standardmäßig zu Beginn einer Therapielinie und 1-mal jährlich, z. B. über die Etablierung eines Patientenportals mit direkter Kontaktierung der Patientinnen und Patienten, erhoben werden. Als Instrumente zur Erhebung von PRO-Daten benennen die Registerbetreibenden den Fragebogen European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) und das Zusatzmodul EORTC QLQ-NHL-High Grade 29 (HG29).

Die genannten Instrumente sind geeignet, um die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom zu erheben. Für die AbD ist es erforderlich, dass die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnt, verbunden mit einer Etablierung fester Erhebungszeitpunkte mehrfach im Jahr über die gesamte Laufzeit der AbD. Hierbei sollte eine im Studienverlauf angepasste Erhebungsfrequenz gewählt werden (mit anfangs engeren, später breiteren Erhebungsintervallen), um die Belastung durch häufige Erhebungen zu verringern. Eine Erhebung analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel wäre somit angemessen. Im Falle einer Erhebung auf postalischem Weg ist bereits eine hierfür erforderliche zentrale Vertrauensstelle, angesiedelt am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz (IMBEI), eingerichtet. Potenziale, die mit einer digitalen Erhebung von PRO-Daten einhergehen würden, können auf diese Weise jedoch nicht ausgeschöpft werden [11].

Erhebung unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden im EMCL-Register bislang nicht systematisch erhoben. Es werden ausgewählte UEs, wie z. B. Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) nach chimärer-Antigen-Rezeptor(CAR)-T-Zell-Infusion, erfasst. Weitere UEs können projektspezifisch hinzugefügt und mit dem System des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert werden, sofern der jeweilige Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Zentren finanziert ist (siehe Anhang C).

Für die AbD zu Pirtobrutinib ist es notwendig, dass die Datenerhebung, analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7], um eine standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 5) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im EMCL-Register finden zur Sicherstellung der Richtigkeit der erhobenen Daten automatische Dateneingabeprüfungen und Plausibilitätsprüfungen der Einträge durch ärztliche Mitarbeiter statt. Des Weiteren ist im Routinebetrieb eine stichprobenartige Überprüfung (Source Data Verification) über klinische Monitore vom Interdisziplinären Zentrum Klinische Studien (IKSZ) Mainz etabliert, die studienspezifisch erweitert werden kann (siehe Anhang C). Angaben dazu, in welchem Umfang die Prüfungen erfolgen, liegen nicht vor. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wäre die Durchführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze [2] sinnvoll.

Nationale Register mit Rekrutierung in Deutschland

Die Prüfung der grundsätzlichen Eignung der identifizierten nationalen Register (GLA-Register, RUBIN-Register und klinische Krebsregister) für eine AbD zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V erfolgte erst kürzlich in den Konzepten der AbD zu den 3 Wirkstoffen Glofitamab (A25-05 [8]), Loncastuximab tesirin (A25-06 [9]) und Epcoritamab (A25-07 [10]). Da die Ergebnisse der jeweiligen Eignungsprüfung im Rahmen der zuvor genannten Konzepte bereits detailliert erläutert sind, werden im vorliegenden Konzept nur die relevanten Aspekte kurz zusammengefasst dargestellt.

GLA-Register

Das GLA-Register ist als Indikationsregister auf Basis der Informationen, die zum Zeitpunkt der Erstellung der AbD-Konzepte A25-05 [8], A25-06 [9] und A25-07 [10] vorlagen, grundsätzlich als Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet geeignet. Voraussetzung hierfür ist, dass vor dem Start der AbD die in den vorgenannten Konzepten als erforderlich erachteten Anpassungen umgesetzt werden. Davon umfasst sind vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (um PROs [sowohl Symptomatik als auch gesundheitsbezogene Lebensqualität] und UEs), verbunden mit einer Anpassung der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte):

- Eine Erhebung von PRO-Daten ist im GLA-Register projektspezifisch analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7] umsetzbar. Langfristig sei laut Registerbetreibenden eine Standarderhebung mit Start jeder neuen Therapielinie und 1-mal jährlich für alle Patientinnen und Patienten möglich. Zum Zwecke der Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie sind für beide Behandlungsgruppen einheitliche Erhebungszeitpunkte zu wählen. Für die AbD ist es erforderlich, dass die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnt und die Erhebung mehrfach im Jahr und in standardisierten Intervallen zu definierten Zeitpunkten erfolgt. Eine Erhebung analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel wäre somit sachgerecht.

- UEs werden im GLA-Register derzeit nicht systematisch erhoben. Bisher werden ausgewählte UEs, wie z. B. ICANS und CRS nach CAR-T-Zelltherapie, erfasst. Projektspezifisch können weitere UEs ergänzt und mit MedDRA kodiert werden, insofern der Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Zentren finanziert ist. Für die AbD zu Pirtobrutinib ist es erforderlich, dass die Datenerhebung, analog zum Vorgehen in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel [7], um eine standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 5) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Das GLA-Register kann laut Auskunft der Registerbetreibenden durch den modularen Aufbau des Registers Anpassungen zeitnah (in 1 bis 3 Monaten) in Abhängigkeit von Umfang, Relevanz und Dringlichkeit umsetzen.

RUBIN-Register

Das RUBIN-Register ist als Indikationsregister auf Basis der Informationen, die zum Zeitpunkt der Erstellung der AbD-Konzepte A25-05 [8], A25-06 [9] und A25-07 [10] vorlagen, prinzipiell als Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet geeignet, insofern Anpassungen, die im Rahmen der Eignungsprüfung als notwendig erachtet wurden, vor Beginn der AbD umgesetzt werden. Erforderlich sind insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (um UEs) und eine Ausweitung der PRO-Datenerhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD:

- PRO-Daten sollen im RUBIN-Register (mittels EORTC-QLQ-C30-Fragebogen) ab 2025/2026 zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register, zu Beginn jeder Therapielinie und anschließend alle 3 Monate für die ersten 12 Monate erfasst werden. Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es notwendig, dass die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnt und über die gesamte Laufzeit der AbD erfolgt, idealerweise weiterhin alle 3 Monate, mindestens jedoch 2-mal jährlich.
- UEs werden im RUBIN-Register derzeit nur für einzelne Wirkstoffe erhoben. Das Erfassungsformular orientiert sich am Meldebogen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für Nebenwirkungen. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden werden die Ereignisse jeweils durch die teilnehmenden Zentren als Freitext dokumentiert und bei Bedarf durch die Registerbetreibenden mittels MedDRA kodiert. Im eCRF können laut Auskunft der Registerbetreibenden alle UEs für eine interessierende Fragestellung erfasst werden, vorausgesetzt, der Dokumentationsaufwand ist für die teilnehmenden Zentren finanziert. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die bisher erfolgte Erhebung nicht ausreichend. Für die AbD ist es erforderlich, dass das RUBIN-Register um die standardisierte und

verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 5) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Im RUBIN-Register sind gemäß Angaben der Registerbetreibenden Anpassungen flexibel und zeitnah (in 3 bis 6 Monaten) möglich.

Klinische Krebsregister

Der Verbund der klinischen Krebsregister erfasst prinzipiell alle Krebspatientinnen und Krebspatienten in Deutschland und somit auch jene mit rezidiertem und refraktärem Mantelzell-Lymphom ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. In Anbetracht der gesetzlichen Meldepflicht ist davon auszugehen, dass die klinischen Krebsregister annähernd Vollzähligkeit für onkologische Erkrankungen erreichen.

Die Eignung der klinischen Krebsregister für die Durchführung einer AbD wurde erstmalig im Konzept für eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel beim Mantelzell-Lymphom geprüft [6]. In diesem Konzept wurde beschrieben, dass sich die klinischen Krebsregister aufgrund des nicht ausreichenden Umfangs des gesetzlich festgelegten Basisdatensatzes als primäre Datenquelle nicht eignen. Obschon der Basisdatensatz seitdem zwar um neue Felder (z. B. zu genetischer Variante der Erkrankung, Typ der Therapieempfehlung in der Tumorkonferenz und Therapieabweichungen aufgrund von Patientenwunsch) erweitert wurde, werden weiterhin nicht alle für eine AbD relevanten Informationen erfasst. Darunter fällt u. a., dass Komorbiditäten nicht erfasst werden (ausgenommen meldepflichtige onkologische Vorerkrankungen und Therapie onkologischer Begleiterkrankungen), in der Regel keine Erhebung von PRO-Daten erfolgt und UEs nicht von allen Landesregistern (flächendeckend und einheitlich) mittels MedDRA-System kodiert werden. Zudem fehlen wesentliche Informationen zu potenziellen Confoundern und deren Identifikation. Für die Durchführung der AbD in klinischen Krebsregistern wären neben der Zusammenführung der Daten aus den verschiedenen Registern, Datensatzerweiterungen in kürzerer Frist notwendig, was nach Angabe der Registerbetreibenden nicht realisierbar ist.

Mit PLATO 2 werden die erforderlichen Infrastrukturen für eine zeitnahe anlassbezogene und fragestellungsspezifische Datenzusammenführung und -analyse von Krebsregisterdaten aus den Ländern aufgezeigt. Das Konzept eröffnet jedoch nicht die Möglichkeit kurzfristiger Datensatzanpassungen und -erweiterungen, sofern dies fragestellungsspezifisch erforderlich ist und die notwendigen Daten nicht durch Verknüpfung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität (Vollständigkeit und Richtigkeit) verfügbar sind. Aus diesem Grund eignen sich die klinischen Krebsregister in ihrer derzeitigen Form weiterhin nicht als primäre Datenquelle für eine AbD zu Pirtobrutinib.

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

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe AbD zu Pirtobrutinib erscheint das EMCL-Register (siehe Abschnitt 5.4.3) aus folgenden Gründen die derzeit am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein:

- Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel (Beginn: 21.08.2023) im EMCL-Register durchgeführt wird [7], bietet es sich an, diese verfügbare funktionsfähige Dateninfrastruktur zu nutzen und die AbD zu Pirtobrutinib ebenfalls im EMCL-Register durchzuführen. Hierbei ist es sinnvoll, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bereits verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (darunter z. B. Operationalisierungen) zu übernehmen.
- Im Sinne der Realisierbarkeit der AbD eröffnet die Durchführung im EMCL-Register die Möglichkeit, Patientinnen und Patienten (ab der Drittlinie) in die Kontrollgruppe einschließen zu können, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel mit einem für das vorliegende Konzept vom G-BA genannten Komparator (einschließlich Brexucabtagen Autoleucel) behandelt werden.
- Da das EMCL-Register international angelegt ist, können sowohl deutsche Zentren als auch Zentren außerhalb Deutschlands mit einer vergleichbaren Versorgungssituation eingebunden werden, um für die AbD eine ausreichende Rekrutierung von Patientinnen und Patienten zu gewährleisten.

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das EMCL-Register als primäre Datenquelle für die AbD genutzt wird, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die im Rahmen der Planung der AbD zu Pirtobrutinib beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. eine verlängerte Überlebenszeit sowie die Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es dabei um die grundsätzliche Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (d. h. die notwendige Fallzahl bzw. die notwendige Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln [55].

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der Fragestellung ab, die mit der AbD adressiert werden soll. In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit.

Für Pirtobrutinib liegen im Dossier zur Nutzenbewertung Ergebnisse aus der noch laufenden 1-armigen Studie BRUIN (N = 90) zum Datenschnitt vom 29.07.2022 vor [25]. Es zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von 23,5 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 23,5 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [15,9 Monate; n. b.]). Dabei liegt der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten zu Monat 12 bei 69,1 % (95 %-KI: [57,7 %; 78,0 %]).

Für Therapieoptionen, die für Patientinnen und Patienten im Rahmen einer individualisierten Therapie infrage kommen, liegen für die Studie SCHOLAR-2 Ergebnisse in 2 Journalartikeln vor [56,57]. Es zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von 27,3 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 9,7 Monaten (95 %-KI: [6,3 Monate; 12,7 Monate]). Der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten zu Monat 12 beträgt 43,3 %. Anzumerken ist dabei, dass Brexucabtagen Autoleucel (als CAR-T-Zell-Produkt) in der Studie SCHOLAR-2 nicht abgebildet ist, da die bedingte Zulassung von Brexucabtagen Autoleucel (14.12.2020) erst nach der Datenerhebung für die Studie SCHOLAR-2 (Februar 2020 bis Dezember 2020) erfolgte.

Für Brexucabtagen Autoleucel liegen in einem Journalartikel [58] Daten der 1-armigen Studie ZUMA-2 zum Datenschnitt vom 23.07.2022 und in einem Postabstract Ergebnisse einer Studie auf Basis von Registerdaten aus Deutschland und der Schweiz [59] vor. In der Studie ZUMA-2 zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Anwendung der CAR-T-Zelltherapie (N = 68) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 47,5 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 46,4

Monaten (95 %-KI: [24,9 Monate; 58,7 Monate]). Der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten liegt zu Monat 12 bei 85,3 % (95 %-KI: [75,3 %; 96,6 %]). In der Studie auf Basis von Registerdaten zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Infusion von Brexucabtagen Autoleucel (N = 111) hingegen eine Überlebenszeit von im Median 1,9 Jahren (entspricht 22,8 Monaten).

Zur Beobachtung nachhaltiger Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten in der AbD zu Pirtobrutinib daher mindestens über eine Dauer von 36 Monaten nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann u. a. aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden.

Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Einen wissenschaftlichen Standard, wie groß dieser Schwellenwert sein sollte, gibt es derzeit nicht [11,55]. Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [60]) liegen. Im Rapid Report A19-43 [2] wurde für diesen Schwellenwert ein Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen) festgelegt. Vor dem Hintergrund der im Rahmen des Rapid Reports A25-13 [11] beschriebenen methodischen Weiterentwicklungen erscheint es inzwischen angezeigt, sich in einem nächsten Schritt einer Überprüfung der im Rapid Report A19-43 festgesetzten Schwelle anzunehmen. Davon unbenommen ergibt sich die konkrete Schwelle jedoch jeweils durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund unterschiedlicher Verzerrungsrichtungen für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Um die Auswirkungen der verschobenen Nullhypothese auf die Fallzahlschätzung aufzuzeigen, wird im Folgenden der im Rapid Report A19-43 festgelegte Schwellenwert verwendet.

Orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist bei Patientinnen und Patienten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens primäres Therapieziel. Die verfügbaren Daten zu Pirtobrutinib und zu den Therapieoptionen, die gemäß Festlegung des G-BA im Rahmen der individualisierten Therapie infrage kommen, liefern jeweils keine für eine orientierende Fallzahlschätzung hinreichenden Informationen (siehe unten). Im Rahmen des vorliegenden AbD-Konzeptes erfolgt daher eine

orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlsszenarien. Hierbei werden die Effektgrößen beschrieben, die anhand der potenziell für eine AbD zu Pirtobrutinib zur Verfügung stehenden Anzahl von Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Verfügbare Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Gemäß dem IQWiG-Bericht G25-26 zur Einschätzung der Patientenzahlen [61] sind etwa 130 bis 172 Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einem rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom nach Erstlinientherapie mit einem BTK-Inhibitor zu erwarten. Im Bericht G25-26 wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass die berichteten Patientenzahlen niedriger liegen als jene, die sich bei einer vollständigen Berücksichtigung aller relevanten Kriterien des Anwendungsgebiets ergeben würden:

- In die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten sind lediglich Angaben zu denjenigen Patientinnen und Patienten eingeflossen, die mit einem BTK-Inhibitor in der Erstlinientherapie behandelt wurden, obwohl derzeit noch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor in einer späteren Therapielinie erhält (ab Zweitlinie). Diese Patientinnen und Patienten sind vom Anwendungsgebiet ebenfalls umfasst.
- Im Jahr 2025 haben Ibrutinib und Acalabrutinib (jeweils als Kombinationstherapie) eine Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom erhalten [62,63]. Gemäß aktualisierter europäischer Empfehlungen werden kovalente BTK-Inhibitoren daher inzwischen zur Behandlung in der 1. Therapielinie empfohlen [17,18]. Dies kann in den kommenden Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl von Patientinnen und Patienten, die BTK-Inhibitoren zur Erstlinientherapie erhalten haben, führen [64].

Insgesamt ist anzunehmen, dass ab dem Start der AbD zu Pirtobrutinib pro Jahr in Deutschland eine deutlich größere Zahl von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom eine vorangegangene Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben wird.

Darüber hinaus eröffnet das EMCL-Register als europäisches Register die Möglichkeit, sowohl deutsche Zentren als auch Zentren außerhalb Deutschlands mit vergleichbarer Versorgungssituation einzubinden, um die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl für die AbD zu gewährleisten. Bei einer Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands ist von einer Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet auszugehen, die deutlich höher liegt als die Patientenzahl, die in Deutschland grundsätzlich für eine AbD zu Verfügung stehen wird.

Annahmen für die orientierende Betrachtung von Fallzahlscenarien

Um eine Einschätzung zur Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden im Folgenden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunktes (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Endpunktes Gesamtüberleben – dargestellt, die bei der im zu bewertenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahl mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Dafür werden die Stichprobengrößen $N = 200$, $N = 300$ und $N = 400$ gewählt. Für die Kontrollgruppe werden Anteile verstorbener Patientinnen und Patienten (nachfolgend als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 50 %, 60 % und 70 % zu Monat 36 angenommen (siehe Abschnitt „Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlscenarien“ unten). Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 50 %, bis 60 % bzw. bis 70 % dargestellt.

Des Weiteren wurden den Schätzungen übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5$ % mit 1-seitigem Test) und die verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) zugrunde gelegt. Zusätzlich wurde eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen wurden mit SAS 9.4 unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 [65] durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Betrachtung von Fallzahlscenarien für eine mögliche AbD zu Pirtobrutinib auf den Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Rekrutierungsverhältnis

Eine Unsicherheit bei Abschätzung des Verteilungsverhältnisses zwischen den Gruppen ergibt sich daraus, dass sich der Stellenwert der Behandlung mit Pirtobrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet je nach Therapielinie unterscheidet. Bei einem Rezidiv nach mindestens 1 vorangegangenen Therapie, einschließlich BTK-Inhibitor-Therapie, werden in internationalen Empfehlungen verschiedene Therapieoptionen genannt und es wird auf eine individualisierte Therapieentscheidung u. a. unter Berücksichtigung des Ansprechens, der Dauer der Remission auf die vorangegangenen Therapien sowie des Allgemeinzustandes hingewiesen [18,66]. Eine Therapieoption, die als Therapiestandard für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft in Betracht kommt, lässt sich nicht ableiten:

- In der **Zweit- und Drittlinie** sind (a) Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt, und (b) Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt, zu unterscheiden. Obschon Brexucabtagen Autoleucel durch die Europäische Kommission zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom erst nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, zugelassen ist [67], geht aus den Hinweisen des Kompetenz-Centrum (KC) Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen von 2024 [68] hervor, dass die Anwendung von CAR-T-Zellen bei Nachweis einer TP53-Mutation und / oder POD24 (einem Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss

der Induktionstherapie und damit unter Ibrutinib-Erhaltung) in Deutschland bereits in der Zweitlinie (off-label) erfolgen kann. Es ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten mit Eignung für CAR-T-Zellen (Therapie mit kurativer Intention) diese in einer möglichst frühen Therapielinie erhalten. Vor der Infusion von CAR-T-Zellen kann eine Brückentherapie mit Pirtobrutinib in Betracht gezogen werden [69]. Im Falle des Einsatzes von Pirtobrutinib als Brückentherapie ist zu beachten, dass eine Brückentherapie nicht auf Weiterbehandlung ausgelegt ist und daher der nachfolgenden CAR-T-Zelltherapie zuzuordnen ist [11]. Für Patientinnen und Patienten, die in Zentren außerhalb Deutschlands mit vergleichbarer Versorgungssituation behandelt werden, wird angenommen, dass Pirtobrutinib als Monotherapie in der Zweitlinie vor Gabe von CAR-T-Zellen in der Drittlinie (im Falle einer Eignung) einen hohen Stellenwert einnehmen wird. Für Patientinnen und Patienten ohne Eignung für CAR-T-Zellen stellt Pirtobrutinib ab der Zweitlinie eine geeignete Therapieoption dar [17,18]. Angaben zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit (Nicht-)Eignung für CAR-T-Zellen pro Therapielinie liegen zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht vor.

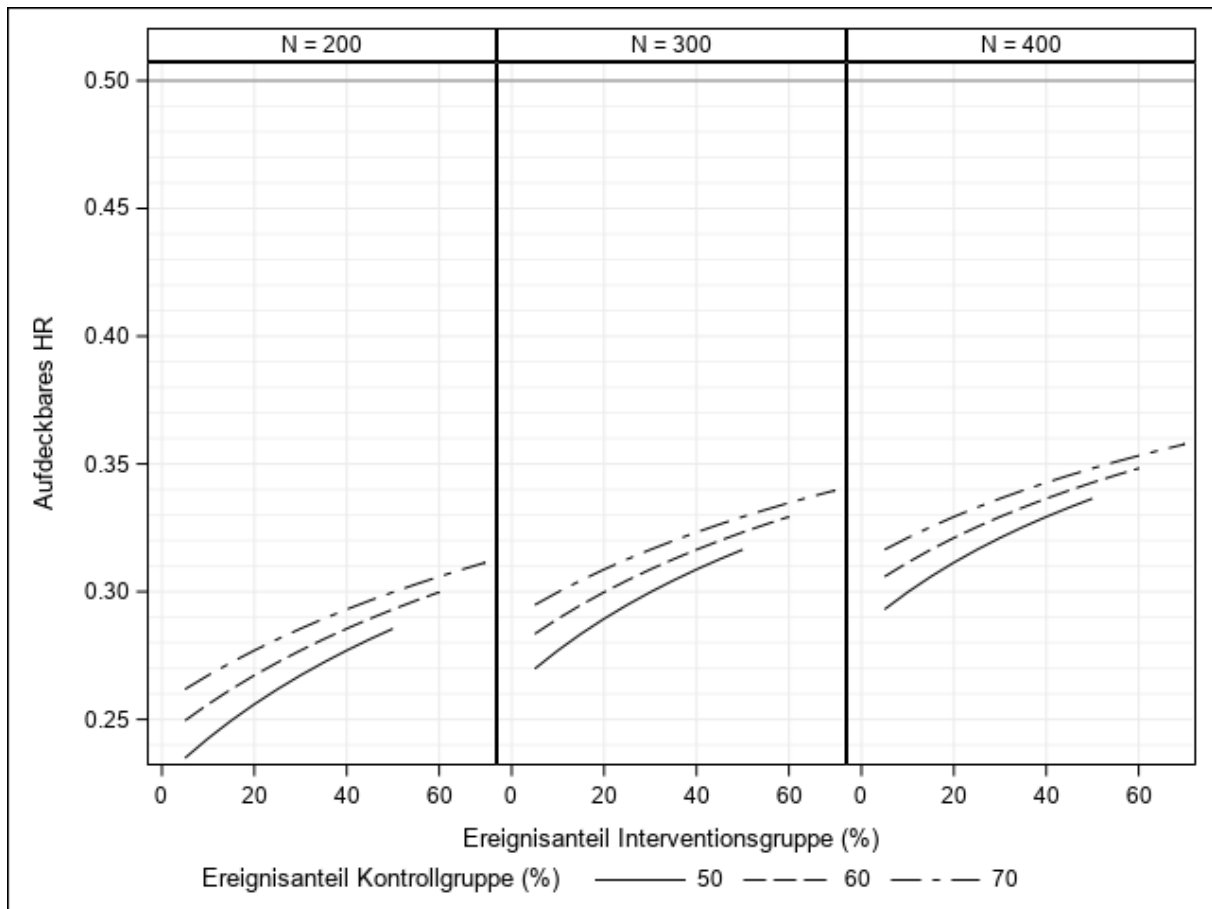
- **Ab der Viertlinie** wird angenommen, dass Pirtobrutinib und vom G-BA genannte Therapieoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie (mit oder ohne vorangegangene CAR-T-Zell-Infusion) gleichermaßen infrage kommen. Dabei ist zu beachten, dass ggf. nicht mehr alle genannten Therapieoptionen in Betracht kommen, sofern ein Einsatz bereits in einer früheren Therapielinie erfolgt ist.

Zusammenfassend kann Pirtobrutinib zum einen in verschiedenen Therapielinien (vor CAR-T-Zell-Infusion, mit CAR-T-Zell-Infusion [als Brückentherapie] und nach CAR-T-Zell-Infusion [69]) und zum anderen bei Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelle zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht infrage kommt, eingesetzt werden. Dadurch ist eine Abschätzung, wie sich die Patientinnen und Patienten wahrscheinlich auf die Behandlungsgruppen verteilen werden, erschwert.

Aus vorgenanntem Grund werden die Rekrutierungsverhältnisse 3:1, 1:1 und 1:3 (Intervention zu Komparatoren) betrachtet (für 3:1 und 1:3 siehe Anhang E).

Ergebnisse der orientierenden Betrachtung von Fallzahlscenarien

Die folgende Abbildung 1 zeigt den in einer AbD jeweils minimal aufdeckbaren Effekt mit einer Spanne von $HR = 0,23$ bis $HR = 0,34$ (mit einer Power von 80 %) zum Vorteil von Pirtobrutinib gegenüber den vom G-BA übermittelten Komparatoren unter Verwendung von festgelegten Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (siehe Anhang E).



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

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

Aus Abbildung 1 geht z. B. hervor, dass in einer AbD bei einer Stichprobengröße von insgesamt 300 Patientinnen und Patienten und einem Verteilungsverhältnis zwischen den Gruppen von 1:1 (Intervention zu Komparatoren), einem Ereignisanteil von 60 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 50 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,32 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden kann.

Einordnung der orientierenden Betrachtung von Fallzahlsszenarien

Zur Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlsszenarien werden nachfolgend die Ergebnisse aus vorhandenen Studien zur Intervention und zu den Komparatoren beschrieben. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Unsicherheiten vorliegen, die die Interpretierbarkeit dieser Ergebnisse deutlich einschränken.

Daten zu den Komparatoren

Für die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie liegen Daten aus der retrospektiven, multizentrischen Studie SCHOLAR-2 auf Basis von Patientenakten [56], aus der 1-armigen Studie ZUMA-2 [58,70] und aus einer Analyse von Registerdaten [59] vor.

In der Studie SCHOLAR-2 wurden zwischen Februar 2020 und Dezember 2020 Daten von 149 Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Mantelzell-Lymphom erhoben, die zwischen Juli 2012 und Juli 2018 eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor begonnen hatten und bei denen nach Abbruch der Therapie (mindestens) 1 Folgetherapie (ausgenommen CAR-T-Zelltherapie) zur Anwendung kam. Als 1. Folgetherapie nach BTK-Inhibitor-Therapie haben die Patientinnen und Patienten am häufigsten eine (Immun-)Chemotherapie erhalten (52,3 %), gefolgt von einer zielgerichteten Therapie (45,0 %) primär mit einem Lenalidomid-basierten Behandlungsregime. Zu Beginn der 1. Folgetherapie waren die 149 Patientinnen und Patienten im Median [Min; Max] mit 3 Therapielinien [1 Linie; 11 Linien] vorbehandelt, darunter lediglich ein Anteil von 2,7 % mit 1 Therapielinie. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 27,3 Monaten zeigt sich eine mediane Überlebenszeit von 9,7 Monaten (95 %-KI: [6,3 Monate; 12,7 Monate]). Zu Monat 12 beträgt der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten 43,3 %.

In die Kohorte 1 der Studie ZUMA-2 wurden bis April 2019 74 Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach bis zu 5 vorherigen Therapielinien, einschließlich einer BTK-basierten Therapie (mit Ibrutinib oder Acalabrutinib), eingeschlossen. Bei 68 der 74 Patientinnen und Patienten (91,9 %) wurde Brexucabtagen Autoleucel als Einzel-Infusion verabreicht. Vor CAR-T-Zell-Infusion haben die Patientinnen und Patienten im Median [Min; Max] 3 Therapielinien [1 Linie; 5 Linien] erhalten, darunter lediglich 1 Person (1,5 %) nur 1 Therapielinie. Bei Patientinnen und Patienten mit Infusion von Brexucabtagen Autoleucel (N = 68) zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von 47,5 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 46,4 Monaten (95 %-KI: [24,9 Monate; 58,7 Monate]). Der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten liegt zu Monat 12 bei 85,3 % (95 %-KI: [75,3 %; 96,6 %]).

In eine Analyse von Registerdaten wurden 111 Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom aus Deutschland und der Schweiz eingeschlossen, die seit September 2020 Brexucabtagen Autoleucel erhalten haben und im DRST oder im EMCL-Register registriert waren. Vor Gabe der CAR-T-Zelle haben die Patientinnen und Patienten im Median [Min; Max] 3 Therapielinien [1 Linie; 9 Linien] erhalten. Davon umfasst ist für alle Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit Ibrutinib (in Kombination mit Rituximab). Bei mehr als 3 Viertel der Patientinnen und Patienten fand vor CAR-T-Zell-Infusion die Anwendung einer Brückentherapie statt. Die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten wurde auf im Median 1,9 Jahre geschätzt.

Daten zu Pirtobrutinib

Für Pirtobrutinib liegen in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse der laufenden 1-armigen Studie BRUIN zum Datenschnitt vom 29.07.2022 vor [25]. Von der primären Auswertungspopulation sind die ersten 90 Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom umfasst, die in Phase 1 oder Phase 2 eingeschlossen wurden und mindestens 1 Dosis Pirtobrutinib (unabhängig von der Startdosis) erhalten haben. Zu Beginn der Studie waren die Patientinnen und Patienten im Median [Min; Max] mit 3 Therapielinien [1; 8] vorbehandelt, darunter lediglich ein geringer Anteil (6,7 %) mit nur 1 Therapielinie. 4 der 90 Patientinnen und Patienten (4,4 %) hatten eine vorherige CAR-T-Zell-Infusion erhalten.

Die Behandlungsdauer mit Pirtobrutinib beträgt zum Datenschnitt vom 29.07.2022 im Median [Min; Max] 5,2 Monate [0,2 Monate; 39,6 Monate]. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 23,5 Monaten zeigt sich in der Studie BRUIN eine Überlebenszeit von im Median 23,5 Monaten (95 %-KI: [15,9 Monate; n. b.]). Der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten liegt zu Monat 12 bei 69,1 % (95 %-KI: [57,7 %; 78,0 %]).

Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse

Die zum Zeitpunkt der Konzepterstellung noch laufende Studie BRUIN (Ende der Rekrutierung im Februar 2023) bildet die Versorgungsrealität, die in Deutschland zum Zeitpunkt des Beginns der AbD zu Pirtobrutinib zu erwarten ist, aus folgenden Gründen nicht adäquat ab:

- Im Jahr 2025 hat sich die Therapielandschaft zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom gewandelt, da die kovalenten BTK-Inhibitoren Acalabrutinib (seit Mai 2025 [63]) und Ibrutinib (seit Juli 2025 [62]) inzwischen auch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom zugelassen sind. Gemäß den im August 2025 aktualisierten Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European Hematology Association / dem European MCL Network (EHA-EU-MCL-Network) sollten jüngere (fitte) Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom in der Erstlinie (a) mit dem kovalenten BTK-Inhibitor Ibrutinib in Kombination mit Immunchemotherapie oder (b) mit Immunchemotherapie, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, behandelt werden. Bei älteren Patientinnen und Patienten stellen (a) eine Immunchemotherapie, (b) der kovalente BTK-Inhibitor Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und (c) Rituximab in Kombination mit einem kovalenten BTK-Inhibitor (off-label) geeignete Therapieoptionen dar. Bei einem Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie, einschließlich einer Therapie mit kovalentem BTK-Inhibitor, werden in den vorgenannten Empfehlungen verschiedene Therapieoptionen genannt: CAR-T-Zelle, Pirtobrutinib, Immunchemotherapie und kovalenter BTK-Inhibitor ± Venetoclax (off-label) [17,18].

- In der Studie BRUIN haben die Patientinnen und Patienten vor Anwendung von Pirtobrutinib im Median 3 vorangegangene Therapielinien erhalten und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit nur 1 vorherigen Therapielinie beträgt lediglich unter 10 %. Langfristig ist davon auszugehen, dass Pirtobrutinib in der Zweitlinientherapie einen größeren Stellenwert einnehmen wird, da sich eine Zunahme des Anteils der Patientinnen und Patienten mit BTK-Inhibitor-Therapie in der 1. Therapielinie abzeichnet (siehe hierzu auch „Orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien“ oben). Anzunehmen ist, dass mit jeder zusätzlichen Therapielinie der Anteil von Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren ansteigt und die Überlebenszeit sukzessive sinkt [71]. Im Falle einer Anwendung von Pirtobrutinib in früheren Therapielinien erfolgt diese somit in einer weniger stark vorbehandelten Patientenpopulation mit einem vergleichsweise besseren Allgemeinzustand (mit besserer Prognose).

Mit Hinblick auf die Komparatoren fehlt zum Zeitpunkt der Konzepterstellung eine Studie, die die Versorgungssituation, wie sie sich ohne Pirtobrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland darstellen würde, hinreichend abbildet:

- Es liegen im zu bewertenden Anwendungsgebiet nur separate Studien (a) zur Standardbehandlung (ohne CAR-T-Zelle) und (b) zu Brexucabtagen Autoleucel vor, sodass in den jeweiligen Studien nicht alle für die Patientinnen und Patienten potenziell geeigneten Therapieoptionen in Form einer individualisierten Therapie zur Auswahl standen. Die in Deutschland mögliche Anwendung von Brexucabtagen Autoleucel in der Zweitlinie (off-label) ist in den Studien nur unzureichend abgebildet.
- Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt, liegen in den verfügbaren Studien nicht vor. Es kann nicht abgeschätzt werden, inwieweit sich die Überlebenszeit zwischen Patientinnen und Patienten (a) mit Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder (b) mit Nichteignung für eine CAR-T-Zelltherapie zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung (Index-Datum $[t_0]$) unterscheidet.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Konzepterstellung vorhandenen Studiendaten kann aufgrund der vorgenannten Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse nicht abgeschätzt werden, wie viele Patientinnen und Patienten in die AbD eingeschlossen werden müssen, um unter Berücksichtigung der verschobenen Hypothesengrenze ($H_0: HR \geq 0,5$) einen Vorteil von Pirtobrutinib zu zeigen.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind allgemeine methodische Anforderungen an die Generierung von versorgungsnahen Daten und die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung

beschrieben [2]. Eine weiterführende wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung, jeweils im Kontext von nicht randomisierten vergleichenden Studien, findet sich im Rapid Report A25-13 [11].

Erstellung eines statistischen Analyseplans

Die Planung der Auswertung nicht randomisierter, vergleichender Studien und somit auch der Registerstudie für die AbD zu Pirtobrutinib soll der Planung der Auswertung vergleichender Studien mit Randomisierung entsprechen [72]. Davon umfasst ist ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird:

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt eine adäquate Adjustierung für potenzielle Confounder dar, um eine interpretierbare Schätzung des jeweils interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist, losgelöst von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [73-75]:

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

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

Die für die Fragestellung der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [2,54]. Konkrete Handlungsempfehlungen für die systematische Confounderidentifikation finden sich im IQWiG-Arbeitspapier GA23-02 [76]. Die sich hieraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder genannt [77], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [78].

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Laut Rapid Report A25-13 [11] kann ein Propensity-Score-Verfahren nach derzeitigem Stand unter bestimmten Bedingungen eine geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder sein und zu interpretierbaren Ergebnissen führen. Zu beachten sind dabei unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit [2,11].

- Zur Sicherstellung der Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Pirtobrutinib als auch für die Komparatoren umfassen. Dies ist Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.

- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [79]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Unter Umständen muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [80].

Berücksichtigung retrospektiver Daten

Es ist davon auszugehen, dass die notwendigen Daten in der laufenden AbD zu Brexucabtagen Autoleucel in ausreichendem Umfang und in ausreichender Qualität erfasst werden. Aufgrund dessen ist grundsätzlich denkbar, dass für die Kontrollgruppe der AbD zu Pirtobrutinib (siehe PICO-Schema in Tabelle 5) retrospektive Daten verwendet werden können. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel ausschließlich Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom umfasst, die bereits 2 oder mehr systematische Therapien (einschließlich BTK-Inhibitor-Therapie) erhalten haben und für die eine CAR-T-Zelle geeignet ist. Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie und / oder mit Nichteignung für eine CAR-T-Zell-Infusion sind in den bisherigen Daten nicht abgebildet.

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Pirtobrutinib hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrsseitige Tabelle)

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden
I(ntervention)	Pirtobrutinib
C(omparison)	Individualisierte Therapie^{a, b, c} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab^d ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)^d ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)^d ▪ Ibrutinib^e ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen Autoleucl (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)^f ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Blutungen - Herzerkrankungen - Infektionen

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrsseitige Tabelle)

a. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). d. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar. e. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt. f. Brexucabtagen Autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; HTA: Health Technology Assessment; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Pirtobrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel im EMCL-Register durchgeführt wird, bietet es sich an, diese verfügbare funktionsfähige Dateninfrastruktur zu nutzen und die AbD zu Pirtobrutinib ebenfalls im EMCL-Register durchzuführen. Dabei ist es sinnvoll, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bereits verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen zu übernehmen. Dies schließt eine im EMCL-Register projektspezifisch umsetzbare und für die AbD notwendige Erweiterung des Datensatzes (um PROs und UEs) ein.
- Es ist grundsätzlich denkbar, dass für die Kontrollgruppe der AbD zu Pirtobrutinib retrospektive Daten, die in der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel in ausreichender Qualität erhoben wurden, verwendet werden können. Da die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel jedoch nur Patientinnen und Patienten umfasst, die bereits 2 oder mehr systematische Therapien (einschließlich BTK-Inhibitor) erhalten haben und für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist, bilden die bislang erhobenen Daten die für die AbD zu Pirtobrutinib relevante Kontrollgruppe nicht vollständig ab.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde daher eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Pirtobrutinib auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahl und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.
 - Das EMCL-Register bietet die Möglichkeit, sowohl Zentren in Deutschland als auch Zentren außerhalb Deutschlands einzubinden. In diesem Fall ist von einer Patientenzahl auszugehen, die die für Deutschland geschätzte (niedrig angesetzte) Patientenzahl von ca. 130 bis 172 pro Jahr deutlich übersteigt.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts (Index-Datum [t_0]) der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Pirtobrutinib gegenüber einer Behandlung mit bestehenden Therapiealternativen zulässt. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu den derzeit laufenden Studien ist auch keine Verbesserung dieser Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung von vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehenden Evidenzlücken zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im zu bewertenden Anwendungsgebiet – sinnvoll, eine AbD zu durchzuführen.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß den derzeitigen gesetzlichen Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [81]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen Erhebung potenziell relevanter Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, um unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese einen ausreichend großen Effekt zu zeigen. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die notwendige Fallzahl deutlich reduzieren und so die Machbarkeit der AbD erhöhen.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pirtobrutinib (rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7521/2025-11-06_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Pirtobrutinib_2022-AbD-013.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten) [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7379/2025-08-07_AM-RL-XII_Pirtobrutinib_D-1164_BAnz.pdf.
5. 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); Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten) [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11797/2025-08-07_AM-RL-XII_Pirtobrutinib_D-1164_TrG.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-130_anwendungsbegleitende-datenerhebung-brexucabtagen-autoleucel_rapid-report_v1-0.pdf.
7. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Kite Pharma. Real world effectiveness and safety of brexucabtagene autoleucel versus patient-individual therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL) registry study mandated by the G-BA; Study Project Plan Version 4.0 [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11585/2025-06-18_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Feststellung_Studienunterlagen.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-05>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Loncastuximab tesirin (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-06>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab; (DLBCL) Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-07>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-13>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pirtobrutinib (rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom) [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12053/2025-11-06_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Pirtobrutinib_2022-AbD-013_TrG.pdf.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom [online]. 2023 [Zugriff: 28.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
14. Gaiderov A, Dreyling M. Therapie des Mantelzell-Lymphoms: Aktuelle Entwicklungen und neue Standards. onkologie heute 2025; 9: 13-17.
15. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. Br J Haematol 2021; 195(2): 162-173. <https://doi.org/10.1111/bjh.17419>.
16. Kumar A, Sha F, Toure A et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. Blood Cancer J 2019; 9(6): 50. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0209-5>.
17. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025; 36(11): 1263-1284. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>.

18. Jerkeman M, Aurer I, Campo E et al. EHA-EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Hemasphere* 2025; 9(10): e70233.
<https://doi.org/10.1002/hem3.70233>.
19. Lilly. Jaypirca [online]. 03.2025 [Zugriff: 11.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. European Medicines Agency. Jaypirca; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf.
21. European Medicines Agency. Pirtobrutinib; European Union Risk Management Plan [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/jaypirca-epar-risk-management-plan_en.pdf.
22. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: Application Number 216059Orig1s000 [online]. 2023 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216059Orig1s000Approv.pdf.
23. Center for Drug Evaluation and Research. Multi-discipline review; Application Number 216059Orig1s000 [online]. 2023 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216059Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
24. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments; Product: Jaypirca (pirtobrutinib) [online]. [Zugriff: 26.11.2025]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
25. Lilly Deutschland. Pirtobrutinib (Jaypirca); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1126/#dossier>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-27>.
27. Loxo Oncology. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) [online]. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003340-24.
28. Loxo Oncology. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509270-37-00>.

29. Loxo Oncology. A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03740529>.
30. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2023; 41(24): 3988-3997. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00562>.
31. Roeker LE, Coombs CC, Shah NN et al. Safety of Extended Pirtobrutinib Exposure in Relapsed and/or Refractory B-Cell Malignancies. Acta Haematol 2025; 148(2): 180-197. <https://doi.org/10.1159/000539587>.
32. Shah NN, Wang M, Roeker LE et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. Haematologica 2025; 110(1): 92-102. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.285754>.
33. Mato AR, Shah NN, Jurczak W et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet 2021; 397(10277): 892-901. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00224-5).
34. Eli Lilly and Company. A Study of LOXO-305 in Chinese Participants With Blood Cancer (Including Lymphoma and Chronic Leukemia) [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04849416>.
35. Eli Lilly and Company. A Study of (LY3527727) Pirtobrutinib in Participants With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06876662>.
36. Eli Lilly and Company. Long-Term Safety of Pirtobrutinib in Participants With Previously Treated Types of Blood Cancers [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07162181>.
37. Eli Lilly and Company. A Master Protocol to Evaluate the Long-Term Safety of (LY3527727) Pirtobrutinib [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06876649>.
38. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Registry of the European Mantle Cell Lymphoma Network [online]. 2023 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: <https://drks.de:443/search/de/trial/DRKS00032670>.
39. Universitätsmedizin Frankfurt. Kurzprotokoll EMCL-Register [online]. 2025 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: https://registerffm.de/uct_trial/pdf/uct_de/kurzprotokoll.pdf?oid=:3:&id=1905.
40. European Mantle Cell Lymphoma Network. EMCL-Registry [online]. [Zugriff: 18.11.2025]. URL: <https://www.european-mcl.net/registry/registry.html>.

41. European Mantle Cell Lymphoma Network. The Registry of the European Mantle Cell Lymphoma Network; Protocol Version 6.0 [unveröffentlicht]. 2022.
42. European Mantle Cell Lymphoma Network. The Registry of the European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL-R); Electronic Case Report Form [unveröffentlicht]. 2025.
43. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. German Lymphoma Alliance Register (GLA-Register) [online]. 2024 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: <https://drks.de:443/search/de/trial/DRKS00033272>.
44. Universitätsmedizin Frankfurt. Kurzprotokoll GLA Register [online]. 2025 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: https://registerffm.de/uct_trial/pdf/uct_de/kurzprotokoll.pdf?oid=:3:&id=2445.
45. German Lymphoma Alliance. GLA-Register [online]. [Zugriff: 18.11.2025]. URL: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/website-register.html>.
46. iOMEDICO. Registry Platform Hematologic Malignancies (RUBIN) - Extension of Tumor Registry Lymphatic Neoplasms (RUBIN) [online]. 2024 [Zugriff: 24.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06043011>.
47. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Forschung mit Krebsregisterdaten; Klinisches Krebsregister [online]. [Zugriff: 24.11.2025]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/.
48. Plattform § 65c. Plattform § 65c für eine einheitliche und flächendeckende klinische Krebsregistrierung in Deutschland [online]. [Zugriff: 24.11.2025]. URL: <https://plattform65c.de/>.
49. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten; vom 18. August 2021; Bundesgesetzblatt [online]. 2021 [Zugriff: 24.11.2025]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.
50. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, Deutsches Krebsregister, Plattform § 65c. Bundeseinheitlicher Onkologischer Basisdatensatz [online]. [Zugriff: 24.11.2025]. URL: <https://basisdatensatz.de>.
51. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Konzept zur Schaffung einer Plattform für eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und -analyse in der Onkologie (PLATO 2) [online]. 2025 [Zugriff: 05.12.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Abschlussberichte/Abschlussbericht_Konzept_PLATO2.pdf.
52. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Registry [online]. [Zugriff: 30.01.2026]. URL: <https://www.ebmt.org/registry/ebmt-registry>.

53. Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland. Glossar; DRST Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie [online]. [Zugriff: 30.01.2026]. URL: <https://zkrd.de/glossarliste/drst-deutsches-register-fuer-stammzelltransplantation/>.
54. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
56. Hess G, Dreyling M, Oberic L et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. Br J Haematol 2023; 202(4): 749-759. <https://doi.org/10.1111/bjh.18519>.
57. Heß G, Eyre TA, Jen MH et al. A matching-adjusted indirect comparison of survival outcomes with pirtobrutinib (BRUIN) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma previously treated with a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor. Br J Haematol 2025. <https://doi.org/10.1111/bjh.70237>.
58. Salles G, Chen JMH, Zhang I et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Brexucabtagene Autoleucel (ZUMA-2) and Pirtobrutinib (BRUIN) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor. Adv Ther 2024; 41(5): 1938-1952. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02822-z>.
59. Hess G, Vucinic V, Rejeski K et al. 623 | Real World Results of Brexucabtagene Autoleucel for Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma – First German/Swiss Analysis. Blood 2023; 142: 4394-4396. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-182415>.
60. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Einschätzung der Patientenzahlen [online]. 2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/g25-26_pirtobrutinib_einschaetzung-der-patientenzahlen_v1-0_final.pdf.
62. Johnson&Johnson. IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten [online]. 09.2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

63. AstraZeneca. Calquence 100 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Acalabrutinib (D-1210): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1235/2025-11-10_Wortprotokoll_Acalabrutinib_D-1210.pdf.
65. Chow SC, Wang H, Shao J. Sample Size Calculations in Clinical Research. Boca Raton: Taylor & Francis; 2003.
66. Cancer Care Alberta. Clinical Practice Guideline on Lymphoma, Version 20 [online]. 2025 [Zugriff: 18.12.2025]. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
67. Kite, GILEAD. Tecartus [online]. 07.2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
68. Kompetenz-Centrum Onkologie. Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen; Stand: 30.08.2024_V1 [online]. 2024 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.kkonkologie.de/fileadmin/Kkonkologie/user_upload/Hinweise_KC_Onkologie_zur_CAR-T-Begutachtung_Stand_30.08.2024_V1.pdf.
69. Aydılek E, Schwarz F, Simon L et al. 273 | Real-world outcomes of pirtobrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter analysis with a control cohort from the European MCL Registry. Hematol Oncol 2025; 43(S3): e273_70094. <https://doi.org/10.1002/hon.70094>
70. Wang M, Munoz J, Goy A et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2020; 382(14): 1331-1342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347>.
71. Rule S, Dreyling M, Goy A et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. Br J Haematol 2017; 179(3): 430-438. <https://doi.org/10.1111/bjh.14870>.
72. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. Stat Med 2007; 26(1): 20-36. <https://doi.org/10.1002/sim.2739>.
73. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. Value Health 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.

74. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
75. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS); Arbeitspapier [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/GA23-02>.
77. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
78. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
79. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
80. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
81. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung (nach Indikationsregistern)

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	12.11.2025	Suchbegriffe: Mantelzell-Lymphom, Lymphom
Orphanet https://www.orpha.net/de/research-trials/registries	12.11.2025	Suche unter Patientenregister; Suchbegriffe: Mantelzell-Lymphom, ORPHA:52416
HMA-EMA/RWD-Catalogues https://catalogues.ema.europa.eu/	12.11.2025	Suchbegriffe: Mantle cell lymphoma, Lymphoma registry [Contains all of these words]
Ausgewählte Websites		
Google https://www.google.de/	12.11.2025	Suchbegriffe: Mantelzell-Lymphom Register, Mantelzelllymphom Register, Lymphom Register, mantle cell lymphoma registry, lymphoma registry, MCL registry Zusätzlich erfolgte eine Suche mit den Namen der identifizierten Register.
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	12.11.2025	Suchstrategie siehe Anhang B.1 Zusätzlich erfolgte eine orientierende Suche mit den Namen der identifizierten Register.
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	12.11.2025	Suchstrategie siehe Anhang B.2
DRKS	12.11.2025	Suchstrategie siehe Anhang B.2
Expertenbefragung		
EMCL-Register		Beschreibung der Kontaktaufnahme mit den Registerbetreibenden und des Vorgehens zur Einholung weiterer Informationen siehe Abschnitt 5.4.3.1
DRKS: Deutsches Register Klinischer Studien; EMCL: European Mantle Cell Lymphoma Network; HMA-EMA/RWD-Catalogues: Heads of Medicines Agencies – European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies; MCL: Mantelzell-Lymphom		

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 10, 2025>

#	Searches
1	(mantle and cell and lymphoma).mp.
2	exp Registries/
3	(register or registry or registries).ti,ab.
4	or/2-3
5	1 and 4
6	5 and 20211231:3000.(dt).

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](Mantle Cell Lymphoma) AND AREA[StudyType]((OBSERVATIONAL AND AREA[PatientRegistry] Yes))

2. Deutsches Register Klinischer Studien

Anbieter: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
register AND Mantelzell-Lymphom

Suche nach Studien zu Pirtobrutinib

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
pirtobrutinib OR LOXO-305 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
pirtobrutinib* OR LOXO-305 OR LOXO305 OR (LOXO 305)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
pirtobrutinib, LOXO-305, LOXO305 [Contain any of these terms]

Anhang C Rückmeldung zum EMCL-Register

Im Folgenden ist der durch die Registerbetreibenden beantwortete Fragebogen zum EMCL-Register dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach § 35a Abs. 3b SGB V für Pirtobrutinib beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

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

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Epcoritamab (Indikation rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a25-07.html>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

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

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

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie, eindeutig abgrenzen?

☐ nein ☒ ja

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

2. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Pirtobrutinib dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

4. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des Mantelzell-Lymphoms bereits erhalten haben?

☐ nein ☒ ja

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

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

Angaben zu Dosis/Dosisanpassungen werden nicht erhoben.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17* (z.B. Seite 36 – 49)

5. Ist aus der Dokumentation in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation die Therapielinie eindeutig ersichtlich?

☐ nein ☒ ja

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

☐ nein ☒ ja

7. Wird in Ihrem Register dokumentiert, ob eine Therapie als Brückentherapie vor CAR-T-Zelltherapie eingesetzt wird?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie bitte kurz, wie eine Brückentherapie definiert ist und was dokumentiert wird:

Jede Therapie wird innerhalb einer Therapielinie komplett dokumentiert. Eine Brückentherapie wird innerhalb einer Therapielinie als Induktion dokumentiert. Und ist als solche eindeutig zu identifizieren, wenn innerhalb derselben Therapielinie eine darauffolgende CAR-T Therapie als Konsolidierung dokumentiert wird.

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

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

Wesentliche Begleiterkrankungen werden erfasst, eine detaillierte Medikationsanamnese wird nicht routinemäßig erfasst (zu aufwändig): interessant wäre eine Verknüpfung zu Krankenkassendaten zu diesem Zweck

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

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

Sämtliche verfügbare Informationen zu genetischen Informationen (TP53, t(11;14) usw.) können dokumentiert werden. Penetranz in der Routine durchaus heterogen.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17* (z.B. Seite 12 und 13)

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

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

BB und LDH, Crea, Leber usw., bei jeder neuen Therapiesituation, aber nicht während der Therapie

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17* (z.B. Seite 20)

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

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

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

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17* (z.B. Seite 12)

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

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

Zum Ende jeder Therapie wird das Lymphomansprechen (Lugano-Kriterien) und die verwendete, diagnostische Methode (CT; PET/CT; MRT; Sonographie) erfasst. Perspektivisch ist in den nächsten Jahren eine Bilddatenspeicherung avisiert, die theoretisch für eine zentrale Befundung genutzt werden könnte.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17* (z.B. Seite 38)

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

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

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

Langfristig ist eine Standarderhebung mit Start jeder neuen Therapielinie und einmal jährlich für alle Patienten möglich (z.B. über Patient Self-Entry Mechanismen). Eingesetzt würde auch hier die EORTC QLQ-C30 und QLQ-NHL-HG29 Fragebögen. Geplant ist hier eine direkte Kontaktierung der Patienten.

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

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

Siehe Frage 13. Eingesetzt werden auch hier die EORTC QLQ-C30 und QLQ-NHL-HG29 Fragebögen.

15. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

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

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

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (Seite 52-57)*

16. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

☐ nein ☒ ja

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

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

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

Körpergröße, Gewicht, ECOG, anatomische Ausbreitung, weiterhin Komorbiditäten und Risikofaktoren werden routinemäßig dokumentiert.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (Seite 16-19)*

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

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

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Es wird der gesamte Krankheitsverlauf beginnend ab Erstdiagnose abgefragt.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (Seite 12)*

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

☐ nein
☒ teilweise
☒ ja:

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

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

Patientenfaktoren: Es werden Datumsangaben zu Geburt und Tod erfasst. Die Dokumentation von Schwangerschaften ist bereits vorgesehen, auch wenn Mantelzelllymphompatienten in der Regel männlich sind und weibliche Patienten nicht mehr im gebärfähigen Alter.

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

Wichtige Untersuchungen: Es werden Datumsangaben zu Laboruntersuchungen, molekulargenetischen Befunden und dokumentierten Bildgebungen erfasst.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17*

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

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17 (z.B Seite 36-50)*

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

☐ nein ☒ ja

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

Ausgewählte klinisch relevante Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre, pulmonale, renale, endokrine Vor- und Begleiterkrankungen) werden dokumentiert. Vor HDT oder vergleichbaren Therapieelementen werden die Parameter des HCT-CI-Scores erfasst.

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17* (z.B Seite 26, 58-60)

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17*

23. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe gibt es in Ihrem Register mit Hinblick auf die interessierende Patientenpopulation?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe annotierter aCRF: *EMCL_aCRF_2025_12_17*

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

☒ nein ☒ ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Aufgrund der Heterogenität der Krankheits- und Therapieverläufe sind relative Zeitpunkte definiert, z.B. wird vor jeder neuen Therapie eine Erfassung von Komorbiditäten durchgeführt, ebenso die Erhebung von Laborparametern etc. Dies erlaubt einen besseren linienspezifischen Vergleich als die Festlegung von absoluten Zeitpunkten.

EPRO-Untersuchungen müssen ebenfalls relativ zu definierten Therapielinien durchgeführt werden, demgegenüber werden absolute Zeitpunkte für dezidierte Daten erhoben: ED, PD, Tod.

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

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

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

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

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

☐ nein

☒ ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

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

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

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung-

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

- ☐ Patientinnen und Patienten / Angehörige (in Planung)
☒ Ärztinnen und Ärzte / Therapeutinnen und Therapeuten
☒ Dokumentarinnen / Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Abhängig von der Zuständigkeit in den jeweiligen Zentren.

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

Die Etablierung eines Patientenportals ist grundsätzlich vorgesehen.

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

- ☐ nein
 ☐ ja
 ☒ ja, als Anlage beigelegt

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

- ☒ nein
 ☒ ja

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Kodierhandbuch / projektspezifische SAP's

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

- ☐ nein
 ☒ ja, Datenplan / Kodierhandbuch
 ☒ ja, SOP

als Anlage beigelegt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

32. Gibt es in Ihrem Register einen konsentierten Kerndatensatz?

- ☐ nein
 ☒ ja

Der Registerdatensatz wurde von einer ärztlichen Expertenrunde des EMCL Netzwerkes festgelegt und wird in Folge der medizinischen Entwicklung jährlich angepasst

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

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

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

34. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom in das Register?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

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

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

☐ nein
☐ teilweise
☒ ja

- ☒ Source Data Verification
- ☒ Registermonitoring durch externe Audits
- ☒ Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

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

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

Die Überprüfungen kamen zu einem guten Ergebnis.

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

Die Daten werden mit dem von Elsevier/Ennov entwickelten klinischen Datenmanagementsystem (CDMS) MACRO erfasst und zunächst verarbeitet. MACRO wurde entwickelt, um die Anforderungen der ICH Good Clinical Practice, 21 CFR Part 11 und der EU-Richtlinie über klinische Prüfungen zu unterstützen. Wenn ein Wert, Attribut oder Überschreibungsgrund geändert wird, werden Datum/Uhrzeit der Änderung und der Name des Benutzers, der sie vorgenommen hat, aufgezeichnet.

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

☐ nein ☒ ja

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

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

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

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

40. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Der Registerbetrieb erfolgt durch die UM Mainz ohne Einflussmöglichkeiten durch externe Partner. Die Kontrolle erfolgt durch das EMCL- Board. Datenbankbetrieb, klinisches Monitoring und Auswertung erfolgen wissenschaftlich unabhängig durch die Universitätsmedizin Mainz.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Siehe Registerprotokoll

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

- ☐ nein ☒ ja ☐ unklar

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

- ☐ nein ☒ ja

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

- ☐ nein ☒ ja ☐ unter folgenden Voraussetzungen:

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

- ☐ in Form von Individualdatensätzen
☒ in Form von Auswertungen aktueller Daten
☐ sonstiges (bitte kurz erläutern):

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

- a) innerhalb von ca. 3 Monaten
b) innerhalb von ca. 3 Monaten, dabei dürfen Dritte kein PU sein – möglich über einen third party handler

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

- ☐ nein ☒ ja ☐ ja, unter bestimmten

Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Modularer Aufbau mit Erweiterungsoptionen

und mit folgender Frist: _____ 1-3 _____ Monate, abhängig von Umfang, Relevanz und Dringlichkeit

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

☐ nein ☐ ja ☒ unter folgenden Voraussetzungen:

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

Falls ja:

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

Ein Abgleich mit den Krebsregistern würde eine Aussage zur Vollständigkeit der Datenerfassung hinsichtlich Patientenzahl und Versorgern ermöglichen. Wenn dieser Abgleich in der Zukunft etabliert ist, dann wäre der Abgleich der Therapielinien und Outcomes der nächste Schritt. Für die lost-to-follow up und Überlebensanalyse werden die Daten mit den Melderegistern abgeglichen. Theoretisch ist auch ein Abgleich z.B. mit Daten der Krankenkassen möglich.

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

☒ nein ☐ ja

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

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

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation mit Hinblick auf auf Loss-to-Follow-up bzw. Drop-out?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Siehe Frage 35

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

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

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

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Grundsätzlich kann in Registern ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Die Selektion der teilnehmenden Zentren erfolgt häufig auf Basis der dort vorhandenen Ressourcen, wodurch in Konsequenz größere Therapiezentren begünstigt werden und der niedergelassene Sektor unterrepräsentiert bleibt.

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

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

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Dubletten werden von der Vertrauensstelle identifiziert

ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

53. Bestehen in Ihrem Register Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Im Prinzip kann nach jedem dokumentierten Parameter gefiltert werden.

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

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

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

- Real world effectiveness and safety of brexucabtagene autoleucel versus patient-individual therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCL) registry study mandated by the G BA
- Hess G. *et al.* Real-world experience among patients with r/r mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. **Br J Haematol.** **2023** Aug; 202(4):749-759. doi: 10.1111/bjh.18519. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36257914; PMCID: PMC10812379
- Hess G. *et al.* Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in r/r mantle cell lymphoma. **Leuk Lymphoma.** **2024** Jan; 65(1):14-25. doi: 10.1080/10428194.2023.2268228. Epub 2024 Jan 10. PMID: 37840282.
- Malinverni C. *et al.* Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study. **Blood.** **2024** Aug 29;144(9):1001-1009. doi: 10.1182/blood.2023023525. PMID: 38754055.

- Simon L. *et al.* Results of Brexucabtagene Autoleucel for patients with r/r Mantle Cell Lymphoma in the routine setting in Germany and Switzerland HAEMATOL/2025/288645 accepted

55. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z. B. mittels Target Trial Emulation²?

☒ nein ☐ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv254>.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

56. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

- a) Wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom sind insgesamt dokumentiert?

2381 (europaweit)

- b) Wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom sind dokumentiert, die derzeit mit einem BTK-Inhibitor (ausgenommen Pirtobrutinib) behandelt werden?

Anzahl Patienten, die jemals mindestens einmal einen BTKi (ohne Picto) erhalten haben: 805

Davon Ende Juni 2025 (letzter Datenexport) noch am Leben: 533

Davon Ende Juni 2025 (letzter Datenexport) mit laufender BTKi-Behandlung (letzte dokumentierte Linie mit BTKi, kein Enddatum, nicht verstorben): 61

Bitte beachten: Die Daten beziehen sich auf das gesamte Register, sind also europaweit erhoben (mit dem größten Anteil an deutschen Patienten).

- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit Pirtobrutinib in der Zweitlinie erhalten (haben), sind dokumentiert?

In Deutschland: 25

- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als Pirtobrutinib in der Zweitlinie erhalten (haben), sind dokumentiert?

79

- e) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit Pirtobrutinib in der Drittlinie oder in einer späteren Therapielinie erhalten (haben), sind dokumentiert?

In Deutschland: 3. Line: 58 ; >3. Linie 34

- f) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie als Pirtobrutinib in der Drittlinie oder in einer späteren Therapielinie erhalten (haben), sind dokumentiert?

276

- g) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die Pirtobrutinib als Brückentherapie vor der CAR-T-Zelltherapie erhalten (haben), sind dokumentiert?

In Deutschland: 38

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert (z. B. der Tag der Entscheidung im Tumorboard)?

☐ nein ☒ ja

58. Liegt für die Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine Therapieentscheidung für eine bestimmte Therapie (z. B. CAR-T-Zelltherapie) getroffen wurde, die aber diese Therapie nicht erhalten haben (z. B. aufgrund von Versterben) eine vollständige Dokumentation einschließlich Datum der Therapieentscheidung vor?

☐ nein ☒ ja

59. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zur interessierenden Patientenpopulation dokumentieren:

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Das EMCL Register verfügt bereits über ein großes Netzwerk aus Kliniken und großen Praxen. Eine Aktivierung weiterer Zentren findet weiterhin statt. Somit ist bereits jetzt von einer repräsentativen Zahl an Zentren und einer entsprechenden Patientenpopulation auszugehen. Im Gegensatz zur AbD zu Brexu-cel sind zahlreiche Versorgungszentren in der Lage die zu untersuchenden Medikamente zu applizieren. Die Aktivierung all dieser Zentren für das Register – insbesondere bei kurzen Vorlaufzeiten stellt eine große Herausforderung dar. Dementsprechend schlagen wir alternative Mechanismen wie dezentrale Dokumentationsoptionen oder eine AbD-spezifische erleichterte Teilnahmeoption für Patienten vor.

Zur Abbildung von Patienten an anderen Zentren, scheint uns für die erfolgreiche Rekrutierung eine den Compassionate use-Programmen ähnelnde Vorgehensweise sinnvoll: Registrierung des Patienten vor Therapiebeginn, Durchführung der initialen PRO-Erhebung mit anschließender Teilnahmebefreiungsbestätigung (ohne medizinische Prüfung) durch das Register. Aus unserer Sicht bietet eine patientenspezifische Bestätigung erhebliche Vorteile gegenüber einer zentrumsspezifischen Befreiung, insbesondere im Hinblick auf Vollständigkeit, Nachvollziehbarkeit und Prozesssicherheit.

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

☒ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Eine flächendeckende Abbildung aller Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ist unwahrscheinlich und damit auch eine vollständige Erfassung der interessierenden Patientenpopulation. Über die bereits in Frage 59 erwähnten Mechanismen und Modelle wie z.B. ein „Remote Data Entry“ (große Zentren dokumentieren für kleinere, Aufklärung über zentrale Zentren) kann hier sicherlich eine Verbesserung erreicht werden.

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

☐ nein

☒ ja

☐ unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Siehe Fragen 59 und 60

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

In nachfolgender Tabelle ist dargestellt, inwieweit die identifizierten Register (EMCL-Register, GLA-Register, RUBIN-Register und klinische Krebsregister) auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 [2] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	EMCL-Register	GLA-Register	RUBIN-Register	Klinische Krebsregister
Systematik					
1	detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja	ja	ja	ja
Standardisierung					
2	exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja	ja	ja	ja
3	aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja	ja	ja	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise	teilweise	teilweise	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja	ja	ja	unklar
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja	ja	ja	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja	ja	ja	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin oder zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja	ja	ja	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja	ja	ja	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja	ja	ja	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	EMCL-Register	GLA-Register	RUBIN-Register	Klinische Krebsregister
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stopp-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja	ja	ja	teilweise
Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung					
12	klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja	ja	ja	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein	nein	nein	ja, gesetzliche Meldepflicht
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja	ja	ja	ja, gesetzliche Meldepflicht
Validität der Datenerhebung					
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja	ja	ja	unklar
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (Lost to Follow-up, Drop-outs)	ja	ja	ja	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja	ja	ja	teilweise
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja	ja	ja	teilweise
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum)	ja	ja	ja	nein
20	Registermonitoring durch interne Audits	ja	ja	ja	ja
21	Registermonitoring durch externe Audits	ja	ja	ja	nein
22	QM-System (ggf. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja	ja	ja	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja	ja	ja	ja
Übergeordnete Qualitätskriterien					
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja	ja	ja	ja
25	wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja	ja	ja	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	EMCL-Register	GLA-Register	RUBIN-Register	Klinische Krebsregister
26	sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja	ja	ja	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja	ja	ja	nein
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP und Einwilligungserklärung)	ja	ja	ja	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja	ja	ja	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja	ja	ja	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja	ja	ja	nein
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja	ja	ja	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja	ja	ja	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise	teilweise	teilweise	ja
Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht					
46	Erhebung und Handling von UEs gemäß regulatorischer Anforderungen	teilweise	teilweise	teilweise	ja
EMCL: European Mantle Cell Lymphoma Network; GLA: German Lymphoma Alliance; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis					

Anhang E Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und den Komparatoren für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen

Tabelle 8: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 3:1, 1:1 und 1:3 (Intervention zu Komparatoren); Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ (1-seitiger Test); Power 80 %, verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehreseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:								
		Verteilungsverhältnis 3:1			Verteilungsverhältnis 1:1			Verteilungsverhältnis 1:3		
		N = 200	N = 300	N = 400	N = 200	N = 300	N = 400	N = 200	N = 300	N = 400
5	50	0,24	0,27	0,30	0,23	0,27	0,29	0,16	0,20	0,22
10	50	0,24	0,28	0,30	0,24	0,28	0,30	0,18	0,22	0,24
15	50	0,25	0,28	0,30	0,25	0,28	0,31	0,20	0,23	0,26
20	50	0,25	0,28	0,30	0,26	0,29	0,31	0,21	0,25	0,27
25	50	0,25	0,28	0,31	0,26	0,29	0,32	0,22	0,26	0,28
30	50	0,25	0,29	0,31	0,27	0,30	0,32	0,23	0,27	0,29
35	50	0,26	0,29	0,31	0,27	0,30	0,33	0,24	0,27	0,30
40	50	0,26	0,29	0,31	0,28	0,31	0,33	0,25	0,28	0,30
45	50	0,26	0,29	0,31	0,28	0,31	0,33	0,26	0,29	0,31
50	50	0,26	0,29	0,32	0,29	0,32	0,34	0,26	0,29	0,32
5	60	0,26	0,29	0,31	0,25	0,28	0,31	0,17	0,21	0,24
10	60	0,26	0,29	0,31	0,26	0,29	0,31	0,19	0,23	0,25
15	60	0,26	0,29	0,31	0,26	0,29	0,32	0,20	0,24	0,27
20	60	0,26	0,29	0,32	0,27	0,30	0,32	0,22	0,25	0,28
25	60	0,26	0,30	0,32	0,27	0,30	0,33	0,23	0,26	0,29
30	60	0,27	0,30	0,32	0,28	0,31	0,33	0,24	0,27	0,29
35	60	0,27	0,30	0,32	0,28	0,31	0,33	0,25	0,28	0,30

Tabelle 8: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 3:1, 1:1 und 1:3 (Intervention zu Komparatoren); Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ (1-seitiger Test); Power 80 %, verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehrsseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:								
		Verteilungsverhältnis 3:1			Verteilungsverhältnis 1:1			Verteilungsverhältnis 1:3		
		N = 200	N = 300	N = 400	N = 200	N = 300	N = 400	N = 200	N = 300	N = 400
40	60	0,27	0,30	0,32	0,29	0,32	0,34	0,25	0,29	0,31
45	60	0,27	0,30	0,32	0,29	0,32	0,34	0,26	0,29	0,31
50	60	0,27	0,31	0,33	0,29	0,32	0,34	0,27	0,30	0,32
55	60	0,28	0,31	0,33	0,30	0,33	0,35	0,27	0,30	0,32
60	60	0,28	0,31	0,33	0,30	0,33	0,35	0,28	0,31	0,33
5	70	0,27	0,30	0,32	0,26	0,29	0,32	0,19	0,22	0,25
10	70	0,27	0,30	0,32	0,27	0,30	0,32	0,20	0,24	0,26
15	70	0,27	0,30	0,32	0,27	0,30	0,33	0,21	0,25	0,27
20	70	0,27	0,31	0,33	0,28	0,31	0,33	0,22	0,26	0,28
25	70	0,28	0,31	0,33	0,28	0,31	0,33	0,23	0,27	0,29
30	70	0,28	0,31	0,33	0,29	0,32	0,34	0,24	0,28	0,30
35	70	0,28	0,31	0,33	0,29	0,32	0,34	0,25	0,28	0,31
40	70	0,28	0,31	0,33	0,29	0,32	0,34	0,26	0,29	0,31
45	70	0,28	0,31	0,33	0,30	0,33	0,35	0,26	0,30	0,32
50	70	0,28	0,31	0,33	0,30	0,33	0,35	0,27	0,30	0,32
55	70	0,29	0,32	0,34	0,30	0,33	0,35	0,28	0,31	0,33
60	70	0,29	0,32	0,34	0,31	0,33	0,35	0,28	0,31	0,33
65	70	0,29	0,32	0,34	0,31	0,34	0,36	0,29	0,32	0,34
70	70	0,29	0,32	0,34	0,31	0,34	0,36	0,29	0,32	0,34
HR: Hazard Ratio; N: Stichprobenumfang										

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?