

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 rezidiviertem 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 ▪ VRAP (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 (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 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.